

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus

Laryngopharyngealer Reflux - eine Ursache für brennende Sensationen der Mundschleimhaut?

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Christine Schmidt  
aus Starnberg  
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Klaus Stelter

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Hüttl  
Prof. Dr. Andreas Leunig

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Sven Becker

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.2014

Meiner Familie

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
3.1	Vorbemerkung	1
3.2	Klassifikation	2
3.3	Klinische Merkmale	2
3.3.1	Schmerz	2
3.3.2	Dysgeusie	3
3.3.3	Xerostomie	3
3.4	Ätiopathogenese	4
3.4.1	Lokale Faktoren	4
3.4.2	Systemische Faktoren	5
3.4.3	Psychogene Faktoren	6
3.4.4	Extraösophagealer Reflux als potenzieller Auslöser brennender Empfindungen der Mundschleimhaut	8
3.5	Therapie	9
3.6	Fragestellung und Zielsetzung	10
<b>4</b>	<b>Methodik</b>	<b>12</b>
4.1	Patientenauswahl	12
4.2	Ausschlusskriterien	12
4.3	Reflux Finding Score (RFS)	12
4.4	Reflux Symptom Index (RSI)	13
4.5	Laborchemische Untersuchung	15
4.6	pH-Metrie mit dem Dx-pH Measurement System	15
4.6.1	Sonde	16
4.6.2	ZigBee Transmitter	16
4.6.3	Recorder	17
4.6.4	Platzierung der Sonde	18
4.6.5	Data View Lite	19
4.6.6	Therapie	21
4.6.7	Statistische Auswertung	22

<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
5.1	Studienpopulation	22
5.2	Reflux Finding Score und Reflux Symptom Index	23
5.3	Laborchemische Untersuchung	26
5.4	24h pH-Metrie	26
5.5	Therapie	29
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>30</b>
6.1	Patientenauswahl und Methodik	30
6.1.1	Studienpopulation	30
6.1.2	Diagnostika	31
6.1.2.1	Reflux Finding Score	32
6.1.2.2	Reflux Symptom Index	32
6.1.2.3	24h pH-Metrie	32
6.1.2.4	Diagnose brennender Sensationen der Mundschleimhaut	35
6.1.3	Laborchemische Untersuchung	35
6.2	Diskussion der Ergebnisse	36
6.2.1	Reflux Finding Score und Reflux Symptom Index	36
6.2.2	Laborchemische Untersuchung	37
6.2.3	Ergebnisse der 24h pH-Metrie	38
6.3	Diskussion der Therapie	40
6.3.1	Gabe von Protonenpumpeninhibitoren beim Auftreten brennender Sensationen der Mundschleimhaut und der Diagnose Reflux	40
6.3.2	Therapeutische Ansätze zur Therapie von brennenden Sensationen der Mundschleimhaut	42
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b>	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>9</b>	<b>Veröffentlichte Teilaspekte der Arbeit</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Abschließende Bemerkung</b>	<b>55</b>

## **2 Abkürzungsverzeichnis**

BMS	Burning mouth Syndrom
GERD	Gastroesophageal reflux disease
LPR	Laryngopharyngealer Reflux
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RFS	Reflux Finding Score
RSI	Reflux Symptom Index

## 3 Einleitung

### 3.1 Vorbemerkung

Brennende Sensationen der Mundschleimhaut sind ein häufig vorkommendes Problem in der Hals-Nasen und Ohrenheilkunde, deren Ätiopathogenese oft unklar ist und somit die Therapie schwierig macht.

Als auslösende Ursachen werden diskutiert (Muzyka and De Rossi, 1999;Reiss et al., 2000;Scala et al., 2003;Witt and Palla, 2002;Waldfahrer, 2005):

- Substrat- und Vitaminmangelerscheinungen, Eisenmangel
- Endokrine Ursachen: Menopause, Diabetes mellitus, Hypothyreose
- Psychische und psychosomatische Faktoren wie Kanzerophobie, Depression und Angststörungen
- Allergien
- Habituelle orale Parafunktionen
- Rezidivierende Mikrotraumatisierungen, elektrogalanische Potentialdifferenzen
- Dys- bzw. Hypofunktion der Speicheldrüsen
- Laryngopharyngealer Reflux
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die geschätzte Prävalenzrate brennender Sensationen der Mundschleimhaut liegt bei 0,7 % bis 4,6 % in den westlichen Industriestaaten, in Finnland liegt sie bei etwa 7% (Maltsman-Tseikhin et al., 2007). Die Diskrepanz der Prävalenzraten kann hier im Wesentlichen auf die uneinheitlichen Diagnosekriterien zurückgeführt werden.

Die Diagnose ist schwierig, da das Brennen der Mundschleimhaut oft multifaktoriell bedingt ist, es kann jedoch auch Symptom anderer Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Anämie sein. Dies gilt es zu unterscheiden, daher sollte zu allererst eine allgemeinmedizinische sowie eine psychosoziale Anamnese erhoben werden. Außerdem sollte die Mundschleimhaut ausreichend inspiziert werden. Nur wenn keine anderen Ursachen gefunden werden können, ist die Diagnose „idiopathisches Zungenbrennen“ zu stellen.

Die Diagnose des idiopathischen Zungenbrennens ist komplex, da es nur durch Symptome definiert ist. Zusätzlich tritt die Symptom-Trias Schmerzen der Schleimhaut, Geschmacksstörungen und Xerostomie nur selten zusammen bei einem Patienten auf und zu allerletzt kön-

nen die Symptome einer Stomatitis das Krankheitsbild überlagern und so die Diagnose erschweren (Scala et al., 2003).

Das diagnostische Vorgehen (Drage and Rogers, III, 2003;Gorsky et al., 1991;Grushka et al., 2006) verfolgt drei Ziele:

- Erheben der typischen Symptomenkonstellation (Schmerzen der Schleimhaut, Geschmacksstörungen, Xerostomie)
- Ausschluss anderer definierter, in der Regel sicht- oder tastbarer Mundschleimhauterkrankungen und
- Ausschluß von Allgemeinerkrankungen als Ursache eines sekundären Zungenbrennens

Die offensichtliche Vielzahl von Faktoren, die mit brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut assoziiert sein können und die unterschiedliche klinische Ausprägung erschwert die Diagnose sowie die Therapie.

## **3.2 Klassifikation**

Brennende Mundschleimhautempfindungen, im angelsächsischen Raum auch als „Burning mouth“ bezeichnet, können gemäß der Ätiologie in zwei Typen aufgeteilt werden: den primären und den sekundären Typ (Maltsman-Tseikhin et al., 2007).

Beim sekundären Zungenbrennen liegt eine Erkrankung zugrunde, während beim primären Zungenbrennen eine Grunderkrankung fehlt. Deshalb wird das primäre Brennen der Mundschleimhaut auch idiopathisches Brennen genannt.

Das sekundäre Brennen der Mundschleimhaut ist vergesellschaftet mit systemischen und/oder therapeutisch-bedingten Ursachen. Hierzu gehören Erkrankungen der Mundhöhle, lokale Neuropathien, Systemerkrankungen, ernährungsbedingte Mängel, medikamenteninduzierte, neurologische und psychiatrische Abnormitäten (Maltsman-Tseikhin et al., 2007). Auch der gastroösophageale Reflux wird als eine mögliche Ursache beschrieben (Di Fede et al., 2008).

## **3.3 Klinische Merkmale**

### **3.3.1 Schmerz**

Der Schmerz beginnt bei mehr als 50% der Patienten spontan ohne identifizierbare Auslöser. Annäherungsweise ein Drittel der Patienten geben an, eine zahnärztliche Behandlung sei aus-



lösend gewesen und 10% der Patienten geben eine vorausgehende Erkrankung als auslösende Ursache an (Grushka, 1987;Tammiala-Salonen and Soderling, 1993).

Das Schmerzmuster unter den Patienten ist einheitlich: Das Brennen beginnt typischerweise Vormittags (bei 59% der Patienten), oder am frühen Nachmittag (9%) und erreicht sein Maximum an Intensität am frühen Abend (75%) (Grushka, 1987).

Bei fast allen Patienten (92%) treten die Symptome an mehreren Stellen in der Mundhöhle auf, vor allem betroffen sind die vorderen zwei Drittel der Zunge (Grushka, 1987), der anteriore harte Gaumen sowie die schleimhautbedeckte Unterlippe (Grinspan et al., 1995;Svensson and Kaaber, 1995;Tammiala-Salonen and Soderling, 1993) .

Ruhe beziehungsweise Bewegung haben bei 80% keinen Effekt auf die Schmerzintensität, wohingegen Anspannung, Müdigkeit, Sprechen und heiße Speisen die Symptome bei vielen Patienten verschlimmern können. Kälte, Schlafen, Essen, Arbeiten, Ablenkung und Alkohol können die Schmerzen verringern (Bergdahl and Bergdahl, 1999;Grushka et al., 2002;Scala et al., 2003).

68% der Patienten nehmen mindestens ein Medikament gegen die Schmerzen brennender Mundschleimhautsensationen, meist Mundspüllösungen, nichtsteroidale Analgetika und Vitaminpräparate (Gorsky et al., 1991).

### **3.3.2 Dysgeusie**

Etwa 70% der Patienten mit brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut leiden an einer persistierenden Dysgeusie, die sich vor allem in einem bitteren und oder metallischen Geschmack bemerkbar macht, der oft durch Mundspülungen reduziert werden kann (Ship et al., 1995).

Veränderte Geschmackswahrnehmung betrifft meist den Geschmack salzig (70%), gefolgt von süß (40%), sauer (40%) und bitter (35%) (Grushka, 1987).

Der Geschmack salzig ist entweder schwächer oder stärker als vorher (je 50%), süß normalerweise schwächer (75%), sauer stärker (87%) und bitter stärker (71%) (Grushka, 1987;Just et al., 2009;Scala et al., 2003;Ship et al., 1995;Grushka, 1987).

### **3.3.3 Xerostomie**

Viele Patienten mit brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut beklagen darüber hinaus eine Mundtrockenheit, die viele Ursachen haben kann. Sie kann auf eine Unterfunktion der kleinen Speicheldrüsen hinweisen (primär bzw. sekundär), aber auch psychologische Ur-

sachen haben. So wurde subjektive Mundtrockenheit mit Depressionen in Verbindung gebracht (Bergdahl et al., 1995; Bergdahl et al., 1995).

Eine weitere Ursache sind Medikamente, die eine Xerostomie auslösen können, wie Antihypertensiva, Anticholinergika und trizyklische Antidepressiva. Weiterhin können Antihistaminika, Antiallergika, Sedativa und Hypnotika, Antiparkinsonmittel, Benzodiazepine, Diuretika sowie Zytostatika die Speichelbildung reduzieren (Astor et al., 1999; Bergdahl, 2000; Butt, 1991; Culhane and Hodle, 2001).

Auch die postradiogene Xerostomie ist hier zu nennen. Die Bestrahlung des Mund-Rachenraumes hat akute und chronische Strahlenschäden als Nebenwirkungen. Zu den akuten zählen die Mukositis, die auch zum Brennen der Mundschleimhaut führen kann. Chronische Strahlenschäden sind je nach Strahlendosis Narbenbildungen, Mundtrockenheit ausgelöst durch Schädigung der Speicheldrüsen, Schluckstörungen und Schädigungen des Knochens (u.a. Osteoradionekrose) (Schwenzer and Ehrenfeld, 2002).

Oft wurde die verminderte Speichelproduktion im Alter als verursachender Faktor für brennende Mundschleimhautsensationen verantwortlich gemacht, jedoch fehlen eindeutige Studienergebnisse, die die Abnahme des Speichels im Alter beweisen würden. Auch das Argument der Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Mundtrockenheit und brennenden Mundschleimhautsensationen verliert nach einer neuen Studie an Bedeutung, nach der das Brennen zeitlich fast immer vor der Mundtrockenheit auftritt (Grushka, 1987).

### **3.4 Ätiopathogenese**

Die Ätiopathogenese des brennender Mundschleimhautempfindungen ist immer noch nicht geklärt und in der Literatur finden sich hierzu erhebliche Unstimmigkeiten, wahrscheinlich werden die Empfindungen multikausal ausgelöst, wobei man die ätiologischen Faktoren grob in drei Gruppen gliedern kann: lokale, systemische und psychogene Faktoren (Bergdahl and Anneroth, 1993; Bergdahl and Bergdahl, 1999)

#### **3.4.1 Lokale Faktoren**

Viele lokale Faktoren wie Infektionen, allergische Reaktionen, Galvanismus, Lingua geographica, zahnärztliche Behandlungen, etc. wurden unter Verdacht gestellt, an der Ätiopathogenese von brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut beteiligt zu sein (Bergdahl and Anneroth, 1993; Grushka, 1987; Lamey and Lamb, 1988; Scala et al., 2003; Ship et al., 1995; Zakrzewska, 1995).

Aber nur das lokale nervale Trauma, orale Parafunktionen und eine Dysfunktion der Speicheldrüsen gelten als evidenzbasierte ätiopathologische Faktoren (Scala et al., 2003).

Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen parafunktionellen Verhaltensweisen und Patienten, die an brennenden Mundschleimhautsensationen leiden (Lamey and Lamb, 1988; Paterson et al., 1995). Parafunktionelle Aktivitäten wie Lippensaugen, Zungenpressen, Bruxismus und Pressen der Kiefer ist nachweislich auf Ängste und Sorgen zurückzuführen (Paterson et al., 1995) und scheint stark durch exogene Faktoren wie zum Beispiel belastende Lebensereignisse, Alkoholabusus, einige individuelle Charaktereigenschaften und psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, beeinflussbar zu sein (Lavigne et al., 2008). Die Parafunktion ist wahrscheinlich das Ergebnis einer Interaktion des limbischen Systems und dem motorischen System, jedoch kann das dopaminerge System ebenfalls involviert sein (Gomez et al., 1999). Da viele Studien neurologische Umbauten bei Patienten mit brennenden Mundschleimhautempfindungen bewiesen haben, ist es denkbar, dass parafunktionelle Verhaltensweisen in neuropathischen Veränderungen resultieren könnten, die letztendlich zu diesen brennenden Sensationen führen (Gomez et al., 1999; Kydd and Daly, 1985; Okeson et al., 1994).

### **3.4.2 Systemische Faktoren**

Viele systemische Faktoren können die Prävalenz, die Entwicklung und die Schwere brennender Sensationen der Mundschleimhaut beeinflussen (Bergdahl et al., 1994; Ship et al., 1995; Zakrzewska, 1995). Die bedeutsamsten prädisponierenden systemischen Faktoren für brennende Mundschleimhautempfindungen sind menopausale Störungen, ernährungsbedingten Mangelerscheinungen und der Diabetes mellitus (Scala et al., 2003).

Es besteht ein offenkundiger Zusammenhang zwischen dem brennenden Mundschleimhautempfindungen und peri- sowie postmenopausalen Phasen. Schätzungsweise 90% der Frauen, die aufgrund ihrer Symptome die Kliniken aufsuchen, sind Frauen, die sich im peri- bzw. postklimakterischen Stadium befinden (Gorsky et al., 1987; Lamey and Lamb, 1988; Main and Basker, 1983; Maresky et al., 1993; Gorsky et al., 1991).

Die Symptome beginnen normalerweise binnen 3 bis 12 Jahren nach der Menopause und sind stärker ausgeprägt bei Frauen, die mehr systemische Krankheiten haben (Suarez and Clark, 2006).

Hormonelle Veränderungen während und nach der Menopause stehen in direktem Zusammenhang mit brennenden Empfindungen der oralen und vaginalen Mukosa.

Es wird angenommen, dass der Östrogenmangel atrophische Veränderungen im oralen und vaginalen Epithel zu Beginn der Menopause bewirkt, die Trockenheit und ein brennendes Gefühl der Schleimhaut hervorrufen (Pinto et al., 2003). Diese Schleimhautveränderungen werden der gesteigerten Zahl an Östrogenrezeptoren zugeschrieben, die eine gegensätzliche Reaktion der abnehmenden Östrogenzufuhr in der Menopause darstellen.

Ein weiterer Faktor, der im Zusammenhang mit dem Auftreten von brennenden Sensationen der Mundschleimhaut diskutiert wird, ist ein Mangel an verschiedenen Spurenelementen sowie Vitaminen. Unter anderem wird die Sideropenie, die Eisenmangelanämie, der Folsäuremangel und die perniziöse Anämie (Maltsman-Tseikhin et al., 2007), sowie Vitamin B1-, B2-, B6-, Zink- Mangel mit brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut in Verbindung gebracht (Lamey and Lamb, 1988).

Aber auch hier herrscht Uneinigkeit in der Literatur, inwieweit Mangelernährung als Ursache für brennende Sensationen der Mundschleimhaut in Betracht kommt, da auch die Vitaminersatztherapie zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen geführt hat. Eine Studie berichtet über einen Rückgang der Beschwerden bei 30% der Patienten nach Vitamin B1, B2 und B6 Ersatztherapie (Lamey et al., 1986; Lamey and Lamb, 1988). Dagegen kommt eine andere Studie zu dem Ergebnis, die Vitaminersatztherapie sei nicht wirkungsvoller als eine Placebothherapie (Browning et al., 1987).

Diabetes mellitus wird in der Literatur ebenfalls als auslösende Ursache der brennenden Mundschleimhautempfindungen genannt, aber letzten Ergebnissen zufolge scheint er eher eine untergeordnete Rolle in der Ätiologie zu spielen. Es wurde nur eine geringe Prävalenz abnormaler Glucosetoleranztests bei Patienten mit „Burning mouth“ Sensationen gefunden und eine geringe Inzidenz oralen Brennens von nur 2 bis 10% deutet darauf hin, dass Diabetes mellitus keine besondere Relevanz für brennende Mundschleimhaut zu haben scheint (Lamey and Lamb, 1988; Zegarelli, 1984). Allerdings ist Diabetes mellitus ein prädisponierender Faktor für die orale Candidiasis, die zu ähnlichen Symptomen in der Mundhöhle führen kann (Ship et al., 1995; Tourne and Friction, 1992).

### **3.4.3 Psychogene Faktoren**

Die lange vertretene These, dass brennende Empfindungen der Mundschleimhaut durch psychogene/ psychosomatische Faktoren ausgelöst wird (Bergdahl et al., 1994; Bergdahl et al., 1995; Bergdahl and Bergdahl, 1999; Gorsky et al., 1991; Lamey et al., 1994; Maresky et al., 1993; Rojo et al., 1994; Bergdahl et al., 1995) konnte durch wissenschaftliche Studien nicht

untermauert werden. Es fanden sich dagegen eher Hinweise für einen umgekehrten kausalen Zusammenhang.

Viele Patienten, die an brennenden Sensationen der Mundschleimhaut leiden, zeigen eine hochgradige Ängstlichkeit und Depression sowie Schmerzlinderung nach adäquater Gabe von Psychopharmaka, Medikamenten wie Antidepressiva oder Benzodiazepinen. Allerdings herrscht steigende Uneinigkeit darüber, ob Depression und Angststörungen ein primäres (Pokupec-Gruden et al., 2000) oder ein sekundäres Ereignis (Grushka and Sessle, 1991) darstellen. Auffällig ist die weite Verbreitung psychologischer Dysfunktionen bei Patienten, die an einer Art des chronischen Schmerzes leiden. Zum Beispiel zeigen Patienten, die schon lange an einer atypischen Odontalgie, atypischen Gesichtsschmerzen oder atypischer Gesichtssathromyalgie leiden und sich schon lange in medizinischer Behandlung befinden, verschiedene Zeichen einer psychologischen Erkrankung (Woda and Pionchon, 2000). Diese Erkenntnis legt nahe, dass Depression und Ängstlichkeit Folgeerscheinungen des chronischen Schmerzes sind und nicht umgekehrt.

Mehrere Untersuchungen wurden zum Thema Persönlichkeitsprofil an Patienten mit brennenden Mundschleimhautsensationen durchgeführt, unter anderem eine Studie (Browning et al., 1987), die zu dem Schluss kam, dass Patienten mit brennenden Sensationen der Mundschleimhaut häufiger an Angststörungen und Depressionen leiden, als vergleichbare gesunde Probanden. Die von brennender Mundschleimhaut betroffenen Patienten klagten auch häufiger über innere Anspannung, niedergeschlagene Stimmung, mangelhafte Konzentrationsfähigkeit und Schlafstörungen.

Eine andere größere Fallstudie fand heraus, dass 51% der Patienten mit Zungenbrennen (38 von 74) die Kriterien einer psychiatrischen Diagnose erfüllten, wobei Depression die höchste Prävalenzrate aufwies (31 Prozent der Patienten mit Zungenbrennen) (Rojo et al., 1993).

Obwohl diese und andere Studien eine Assoziation zwischen Depression und brennenden Sensationen der Mundschleimhaut vermuten lassen, liefern sie keine Beweise für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen psychogenen oder psychiatrischen Faktoren und den brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut. Psychologische Erkrankungen und chronische Schmerzen treten häufig gemeinsam auf, wobei die psychologische Komponente als Ergebnis und nicht als Ursache des chronischen Schmerzes gesehen werden kann.

### **3.4.4 Extraösophagealer Reflux als potenzieller Auslöser brennender Empfindungen der Mundschleimhaut**

Als eine weitere Ursache für brennende Sensationen der Mundschleimhaut wird der supraösophageale Reflux vermutet (Di Fede et al., 2008; Hogan and Shaker, 2001). Supraösophagealer Reflux oder auch Laryngopharyngealer Reflux (LPR) ist definiert durch ein gleichzeitiges Auftreten laryngopharyngealer Symptome und entzündlicher laryngoskopischer Befunde (Koufman et al., 2002). Patienten mit LPR klagen über eine Vielzahl von Symptomen wie zum Beispiel Globusgefühl und Dysphonie, Räusperzwang und Reizhusten wobei die Symptome oft intermittierend oder chronisch-intermittierend auftreten (Koufman, 1991; Vaezi et al., 2003). Zu refluxassoziierten Manifestationen in der Mundhöhle werden Zahnerosionen, Halitosis, Ulzerationen bzw. Erosionen der Mundschleimhaut, ein Geschmacksverlust, Xerostomie und nicht-spezifische brennende Gefühlssensationen gezählt (Hogan and Shaker, 2001).

Zur Diagnostik eines extraösophagealen Refluxes gibt es folgende Möglichkeiten:

- 24h pH-Metrie (pH Grenzwert 4)
- RFS (Punktwert > 7)
- RSI (Punktwert > 13)
- Probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren

Um bei Verdacht auf einen LPR die probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren zu vermeiden, sollte eine 24h pH-Metrie zu diagnostischen Zwecken durchgeführt werden, wobei ein Abfall des pH-Wertes unter pH 4 als Indikator für einen gastroösophagealen sowie einen proximalen Reflux gilt (Johnson and Demeester, 1974; TUTTLE et al., 1961).

Bei der Erhebung des Reflux Finding Score besteht bei einem Wert >7 eine 95%ige Sicherheit, dass der Patient an einem LPR leidet (Belafsky et al., 2001b), wobei der RSI ab einem Wert >13 als abnormal gilt (Belafsky et al., 2002b).

Verschiedene Studien konnten eine erhöhte Prävalenz von brennenden Mundschleimhautempfindungen bei Patienten mit GERD im Vergleich zu gesunden Patienten feststellen. In einer Studie von Campisi et al. (Campisi et al., 2008) klagten 58 von 120 (48,3%) Patienten mit gastroösophagealem Reflux über brennende Mundschleimhautempfindungen, wohingegen nur 19 von 98 (19,3%) der gesunden Kontrollgruppe über derartige Beschwerden berichteten. Eine weitere Studie derselben Arbeitsgruppe zeigte, dass brennende Mundschleimhautsensationen signifikant häufiger bei Patienten mit gastroösophagealem Reflux als bei der vergleichbaren Kontrollgruppe zu finden sind (Di Fede et al., 2008). 43,2% der Patienten

mit GERD, aber nur 21% der gesunden Kontrollgruppe, gaben ein Brennen der Mundschleimhaut an. Auch subjektive Halitosis und Erytheme an der Mundschleimhaut waren signifikant mit GERD assoziiert (Di Fede et al., 2008).

Belafsky et al. entwickelten 2001 den Reflux Finding Score, um die Diagnose eines LPR klinisch zu vereinfachen. Bei einem Scorewert von  $> 7$  liegt nach Belafsky zu 95% ein LPR vor (Belafsky et al., 2001b). Der ebenfalls von Belafsky entwickelte Reflux Symptom Index (RSI) dient einem anamnestischen Screening und der Verlaufskontrolle.

### 3.5 Therapie

Aufgrund der Tatsache, dass in der Ätiopathogenese brennender Mundschleimhautempfindungen Uneinigkeit herrscht, sind auch die Therapieansätze sehr vielfältig. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, wäre es unbedingt wünschenswert, eine effektive Therapiemöglichkeit für die Erkrankten zu finden. Leider fehlt es an evidenzbasierten Leitlinien (Zakrzewska et al., 2005). Die Therapie ist noch nicht zufriedenstellend und beinhaltet generell die Behandlung der Symptome, eine Heilung ist noch nicht möglich (Zakrzewska et al., 2005). Daher ist vor allem eine unterstützende Betreuung und Information der Patienten von besonderer Bedeutung. Eine Therapie richtet sich ähnlich wie andere Therapien neuropathischer Schmerzzustände vor allem gegen das Hauptsymptom, den Schmerz. Angewendet werden zentral wirkende Medikamente wie Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva oder Antikonvulsiva (Grushka et al., 2003; Grushka et al., 2006). Topisch wirkende Mittel können ebenfalls verwendet werden (Grushka et al., 2002). Patienten, die an „Burning mouth“ Symptomen leiden, scheinen gut auf eine Langzeittherapie mit Antidepressiva (Maina et al., 2002) und Anxiolytika (Grushka et al., 1998) anzusprechen. Außerdem wurde auch von einem Beschwerderückgang unter topischer Capsaicintherapie, mehrmals täglich auf die schmerzenden Stellen aufgebracht, berichtet (Epstein and Marcoe, 1994). Die Wirkung wird durch eine Desensitivierung der C-Nozizeptoren vermittelt (Lynn, 1990). Basierend auf neuen Erkenntnissen zu Veränderungen peripherer autonomer Innervation bei brennenden Sensationen der Mundschleimhaut (Jaaskelainen et al., 1997), wurde auch der Einsatz anderer topischer Medikamente wieder als mögliche Therapieoption in Betracht gezogen. Insbesondere durch die lokale Applikation von Clonazepam (0,5 mg bzw. 1mg, 2-3 mal täglich) konnte die Schmerzempfindung signifikant verringert bzw. die Patienten komplett von Schmerzen befreit werden, wahrscheinlich durch einen lokalen Effekt auf die Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptoren (GABA-Rezeptoren) der oralen Schleimhaut (Maier and Tisch, 2003; Woda et al., 1998). Patienten mit einer stärkeren psychogenen Komponente, die

auf die topische Therapie nicht ansprechen, können mit stimmungsverändernden Medikamenten behandelt werden (Gorsky et al., 1991). Dazu gehört unter anderem die Langzeittherapie mit Medikamenten aus der Gruppe der Benzodiazpine (Bessho et al., 1998; Grushka et al., 1998), die aufgrund ihres Wirkungsziels (zentrale und periphere GABA Rezeptoren) vor allem bei Patienten mit Angststörungen von besonderem Nutzen sein können (Scala et al., 2003). Auch geringe Dosen trizyklischer Antidepressiva haben abhängig von ihrem antidepressiven Effekt eine analgesierende Wirkung (Mott et al., 1993; Tourne and Friction, 1992). Die selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmer Paroxetin und Sertralin, sowie Antidepressiva wie das Amisulprid wurden in einzelnen Studien von Patienten mit idiopathischen „Burning mouth“ Sensationen gut toleriert und mit großem Erfolg eingesetzt (Maina et al., 2002). Hier muss die analgesierende Dosis des Antidepressivas individuell eingestellt werden und ist besonders bei Patienten mit geringfügiger Depression angezeigt. Bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen ist die Therapie mit Antidepressiva bei vorangehender Konsultation eines psychiatrischen Facharztes indiziert.

Durch die systemische Gabe von Alpha-Liponsäure (Tiobec®) wurde eine signifikante Verminderung der Beschwerden erzielt (Femiano, 2002). Mehr als 60% der Patienten, die über einen Zeitraum von 30 Tagen (für 20 Tage 600 mg und für weitere 10 Tage 200 mg) mit diesem Antioxidans, das sich in klinischen Studien als neuroprotektiv erwiesen hatte, behandelt wurden, gaben eine erhebliche Rückbildung der Beschwerden an, während dies in der Placebogruppe lediglich bei 15% der Fall war (Maier and Tisch, 2003). Andere Studien konnten im Vergleich zu einer Placebogabe keine Überlegenheit der Therapie mit Alpha-Liponsäure zeigen (Carbone et al., 2009; Cavalcanti and da Silveira, 2009).

Für Patienten, die auf keine der oben angegebenen Therapieoptionen ansprechen, bleibt die Möglichkeit einer kognitiven Therapie durch qualifizierte Psychotherapeuten (Bergdahl et al., 1995).

### **3.6 Fragestellung und Zielsetzung**

Das Ziel dieser Studie war, herauszufinden ob ein direkter Zusammenhang zwischen brennenden Sensationen der Mundschleimhaut und einem laryngopharyngealen Reflux besteht.

Bisher existiert keine Studie, die den potenziellen Zusammenhang zwischen einem laryngopharyngealen Reflux und brennenden Sensationen der Mundschleimhaut untersucht. Aber es gibt Hinweise in der Literatur, dass ein extraösophagealer Reflux eine Ursache für ein Brennen der Mundschleimhaut sein kann. So konnten zwei Studien eine Häufung brennender Mundschleimhautempfindungen bei Patienten mit Reflux nachweisen (Campisi et al., 2008;



Di Fede et al., 2008). Arai et al (Arai et al., 2010) konnten für Salzsäure, die einen großen Anteil der Magensäure ausmacht, eine Verbindung mit brennenden Empfindungen im Oropharynx von Mäusen über den TRPV-1 Rezeptor zeigen. Es wurde eine Verbindung zwischen einem oropharyngealen pH-Abfall und brennenden Sensationen der Mundschleimhaut diskutiert, aber dieser Zusammenhang wurde bisher noch nicht evaluiert. Durch eine pH-Metrie-Messung im Oropharynx betroffener Patienten sollte untersucht werden, ob ein Abfall des oropharyngealen pH-Wertes im direkten zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten einer brennenden Mundschleimhautempfindung steht. Patienten, bei denen ein extraösophagealer Reflux festgestellt werden konnte, wurden mit einer Hochdosistherapie an Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol 40mg, zweimal täglich) für mindestens drei Monate therapiert. Es sollte untersucht werden, ob eine Therapie des Refluxes auch mit einer Reduzierung bzw. einem Verschwinden brennender Empfindungen der Mundschleimhaut einhergeht. Patienten, bei denen kein Reflux festgestellt werden konnte, wurden für mindestens drei Monate mit Alpha-Liponsäure (600mg) behandelt.

Zusammenfassend sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Korreliert das Auftreten brennender Sensationen der Mundschleimhaut mit einem oropharyngealen pH-Wert-Abfall?
- Welcher pH-Wert liegt im Mittel beim Auftreten brennender Sensationen der Mundschleimhaut vor?
- Kommt es unter Refluxtherapie mit Protonenpumpeninhibitoren zu einem Rückgang bzw. zu einem Verschwinden der brennenden Beschwerden der Mundschleimhaut?
- Ist Alpha-Liponsäure ein geeignetes Medikament zur Therapie von Patienten mit brennenden Sensationen der Mundschleimhaut?
- Korrelieren die Befunde des RFS sowie des RSI mit den im Oropharynx gemessenen pH-Werten?

## 4 Methodik

### 4.1 Patientenauswahl

Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2008 und November 2009 in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität in München mit brennenden Sensationen der Mundschleimhaut vorstellten, wurden nach vorheriger Aufklärung in die Studie eingeschlossen. Das Vorhandensein eines GERD oder LPR waren dabei nicht obligatorisch.

Bei allen Patienten wurde eine gründliche Anamnese sowie eine otorhinolaryngologische Untersuchung, die eine Inspektion der Mundhöhle, eine anteriore und posteriore Rhinoskopie sowie eine Laryngoskopie beinhaltet, durchgeführt.

### 4.2 Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

1. Nichtbeachten unserer Instruktionen zu der Studie
2. Alkohol- sowie Drogenabusus
3. Alter < 18 Jahre
4. psychiatrische Beeinträchtigung
5. geistige Behinderung
6. Schwangerschaft
7. die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder Histaminrezeptorantagonisten innerhalb der letzten drei Monate

### 4.3 Reflux Finding Score (RFS)

Dieser Score wurde 2001 von Belafsky et al. entwickelt, um Patienten die an einem LPR leiden, leichter zu identifizieren. Der Reflux Finding Score wird anhand der laryngoskopischen Untersuchung erhoben und umfasst 8 klinische Zeichen, die bei einem extraösophagealen Reflux auftreten können, jedoch nicht zwingend vorhanden sein müssen (siehe Tabelle 1). Der Punktwert reicht von 0 (keine pathologischen Veränderungen bei der Laryngoskopie) bis zu einem Maximum von 26 (schlechtmöglicher Wert) (Belafsky et al., 2001b).

Ein Scorewert von mehr als 7 Punkten liefert nach Belafsky et al. (2001) eine 95%ige Sicherheit, dass ein LPR vorliegt. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde vor der 24h pH-Metrie bei jedem Patienten der RFS erhoben. Um Unterschiede in der Bewertung durch meh-

rere Untersucher zu vermeiden, wurde der RFS nur von einem erfahrenen HNO- Facharzt erhoben.

Laryngoskopische Befunde	Ausprägung	Punktwert
<b>Subglottisches Ödem</b>	Nicht vorhanden	0
	Vorhanden	2
<b>Ventrikuläre Obliteration</b>	Teilweise	2
	Komplett	4
<b>Erythem/ Hyperämie</b>	Arytaenoid isoliert	2
	Überall	4
<b>Stimmbandödem</b>	Leicht	1
	Mittel	2
	Schwer	3
	Polypös	4
<b>Diffuses Larynxödem</b>	Leicht	1
	Mittel	2
	Schwer	3
	Verlegend	4
<b>Hypertrophie in der hinteren Kommissur</b>	Leicht	1
	Mittel	2
	Schwer	3
	Verlegend	4
<b>Granulom/Granulationsgewebe</b>	Nicht vorhanden	0
	Vorhanden	2
<b>Zäher endolaryngealer Schleim</b>	Nicht vorhanden	2
	Vorhanden	2

Tabelle 1: RFS nach Belafsky et al. Laryngoscope 2001; 111: 1313-17

#### 4.4 Reflux Symptom Index (RSI)

Aufgrund der oft fehlenden Korrelation von laryngoskopischen Befunden und bestehenden Beschwerden entwickelte Belafsky 2001 den Reflux Symptom Index (RSI). Der RSI ist ein 9 Punkte umfassender Fragebogen, der vom Patienten ausgefüllt werden soll und der den subjektiven Empfindungen des Patienten Rechnung trägt. Zu den abgefragten typischen Symptomen gehören Heiserkeit, Räusperzwang, Schluckbeschwerden, „postnasal drip“, Husten,

Globus- oder Fremdkörpergefühl, Sodbrennen, retrosternaler Schmerz, Völlegefühl und Stimmprobleme (siehe Tabelle 2). Bei einem Punktwert von > 13 wird von einem LPR ausgegangen (Belafsky et al., 2002b).

Symptome	Punktwert
<b>Heiserkeit oder Stimmprobleme</b>	0 bis 5
<b>Räusperzwang</b>	0 bis 5
<b>Übermäßiger Schleim oder “postnasal drip“</b>	0 bis 5
<b>Schwierigkeiten beim Schlucken von fester oder flüssiger Nahrung bzw. von Tabletten</b>	0 bis 5
<b>Husten nach dem Essen oder beim Hinlegen</b>	0 bis 5
<b>Atemprobleme oder Erstickungsanfälle</b>	0 bis 5
<b>Belästigender Hustenreiz</b>	0 bis 5
<b>Globus- oder Fremdkörpergefühl</b>	0 bis 5
<b>Sodbrennen, retrosternale Schmerzen, Völlegefühl, Brechreiz</b>	0 bis 5

Tabelle 2: Reflux Symptom Index (Belafsky et al., 2001a)

Die Patienten bewerten, wie sie die angeführten Probleme innerhalb des letzten Monats beeinträchtigt haben, 0=kein Problem, 5=starkes Problem

## 4.5 Laborchemische Untersuchung

Folgende Blutparameter, die in der Literatur häufig mit brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut in Zusammenhang gebracht werden, wurden erhoben: Eisen, Transferrin, Ferritin, Glucose, Kupfer, Zink, Folat (Vitamin B9), Vitamin B12 (Basker et al., 1978; Faccini, 1968; Grushka, 1987; Lamey and Lamb, 1988; Main and Basker, 1983; Zegarelli, 1984; Grushka, 1987).

Blutparameter	Referenzbereich
<b>Eisen</b>	60-140 µg/dl
<b>Transferrin</b>	2,0-3,6 g/l
<b>Ferritin</b>	30-300 ng/ml
<b>Glucose</b>	70-115 mg/dl
<b>Kupfer</b>	80-120 µg/dl
<b>Zink</b>	75-140 µg/dl
<b>Folat</b>	> 3,1 ng/ml
<b>Vitamin B12</b>	250-900 pg/ml

Tabelle 3: Referenzwertbereiche des Instituts für klinische Chemie der Universität München

## 4.6 pH-Metrie mit dem Dx-pH Measurement System

Um eine mögliche Korrelation zwischen dem Auftreten brennender Empfindungen der Mundschleimhaut und extraösophagealen Refluxepisoden nachweisen zu können, wurde eine 24h pH-Metrie im Oropharynx durchgeführt. Hierfür wurde das „Dx-PH Measurement System“ der Firma Restech (Respiratory Technology Corporation, 10804 Willow Ct., Suite B, San Diego, CA 92127) sowie die Software „Dx-pH Data View“ verwendet. Sun et al. (Sun et al., 2009) bestimmten für die Sonde von Restech Normalwerte bei gesunden Probanden. Die 95. Perzentilen für den %-Anteil der Zeit, in der der pH < 4, < 5 und < 6 liegt, sind 0,02%, 2,33% und 21,41%. Die 95. Perzentilen für die Anzahl der Refluxereignisse für pH < 4, <5 und <6 liegen bei 1,3; 8,1 und 128.

Unsere Kriterien zur Diagnose eines LPR waren ein RFS > 7, ein RSI > 13 und bei der pH-Metrie ein oberer Grenzwert von pH 4.

Das Dx-pH Measurement System besteht aus einer Sonde, einem Transmitter sowie einem Recorder.

#### 4.6.1 Sonde

Die tropfenförmige Sonde besitzt an ihrer Spitze eine LED. Dies erleichtert das Platzieren der Sonde im Oropharynx (siehe Abbildung 1). Vor jeder Studie ist es notwendig, die Sonde in speziell vorgesehenen pH-Lösungen nach Anweisung zu kalibrieren. Dazu wird die Sonde zuerst mindestens 10 Minuten in destilliertes Wasser, dann in Lösungen mit pH 7 sowie pH 4 getaucht. Zwischen den verschiedenen pH-Lösungen muss die Sonde mit Wasser zwischengeschpült werden, um eine fehlerfreie Kalibrierung der Sonde zu garantieren. Die Displayanzeige gibt an, wann die Sonde in welche Lösung getaucht werden muss und wann die Kalibrierung erfolgreich abgeschlossen ist.

#### 4.6.2 ZigBee Transmitter

Der ZigBee Transmitter ist mit der Sonde über einen Mini-USB Anschluss verbunden. Er ist nicht wasserfest, dies sollte dem Patienten zu Beginn der Studie mitgeteilt werden. Er enthält eine 3V Batterie. Über Funk sendet er die Daten der intraoral gemessenen pH-Werte an den Recorder.



Abbildung 1: Externer ZigBee Transmitter für die kabellose Übertragung der an der intraoralen Sonde gemessenen pH-Werte (Pfeil)

### 4.6.3 Recorder

Der Recorder ist ein tragbares, handliches Gerät, das die Daten der pH-Messung empfängt (siehe Abbildung 2). Vor Studienbeginn werden verschiedene Einstellungen wie Datum, Zeit und Kalibrierung der Messsonde an dem Recorder vorgenommen.

Er ist mit einer Speicherkarte ausgestattet, um die ihm übermittelten Daten der pH-Messung im Oropharynx zu speichern. Außerdem enthält er zwei Batterien, die vor jeder neuen Studie gewechselt werden sollten, um das Risiko eines Datenverlustes zu minimieren.

Der Patient gibt über die vorhandenen Knöpfe auf dem Recorder Ereignisse wie Zungenbrennen, Husten etc. ein. Zusätzlich muss der Patient beim Hinlegen sowie beim Aufstehen eine Taste drücken, damit bei der Auswertung der Refluxereignisse eine Abhängigkeit der Position des Patienten berücksichtigt werden kann.

Hierzu ist eine entsprechende Compliance des Patienten notwendig.

In der vorliegenden Studie wurden folgende Ereignisse in die Auswertung aufgenommen:

Essen: Der Patient wird angewiesen, kurz vor der Einnahme einer Mahlzeit den entsprechenden Knopf zu drücken, nach Ende der Mahlzeit ist der entsprechende Knopf erneut zu drücken

Liegen: Der Patient drückt die entsprechende Taste, wenn er sich hinlegt, beim Wiederaufstehen wird die Taste erneut gedrückt.

Zusätzlich werden die Tasten „esc“, „Pfeil nach oben“ und „Pfeil nach unten“ nach Bedarf für Ereignisse programmiert. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein Knopf mit dem Ereignis Brennen der Zunge bzw. des Mundes belegt. Dieser Knopf sollte vom Patienten beim Auftreten einer brennenden Sensation der Mundschleimhaut gedrückt werden.

Nach der vorgegebenen Studienzeit von 24-48h schaltet sich der Recorder automatisch ab. Nach dem Entfernen der Sonde kann die Speicherkarte aus dem Recorder entnommen werden und deren Daten mit Hilfe eines Speicherkartenlesegerätes auf den Computer übertragen werden. Die Daten der Studie können dann mit dem Programm „Data View Lite“ ausgewertet werden.



Abbildung 2: Restech pH Recorder (© Restech)

#### 4.6.4 Platzierung der Sonde

Der Patient wurde in einem vorangehenden Gespräch über das Verfahren, den Nutzen sowie die Risiken der pH-Metrie aufgeklärt.

Zunächst wurde der Patient gefragt, auf welcher Nasenseite er besser Luft bekommt. Zur Erweiterung des Nasenlumens wurden die Nasenmuscheln mit einem Sprühstoß Naphazolin-nitrat 1 mg/ml (Privin®, Novartis Consumer Health GmbH, 81366 München, Deutschland) abgeschwollen. Um dem Patienten das Einführen der Sonde angenehmer zu gestalten, wurde die Nasenhöhle zusätzlich mit einem Sprühstoß Tetracain 1% Lösung (Apotheke Klinikum der Universität München, Marchioninistrasse 15, 81377 München) betäubt. Die Sonde wurde nun vorsichtig über den unteren Nasengang bis zum Oropharynx vorgeschoben. Die richtige Position wurde über das Leuchten der roten LED Lampe kontrolliert. Die gewünschte Lage des Sondenkopfes lag auf Höhe der Uvula (siehe Abbildung 3). Nach korrekter Platzierung wurde die Sonde an der Wange durch ein Pflaster fixiert und der Transmitter mit dem Ende der Sonde hinter dem Ohr entlang geführt. Zusätzlich wurde der Transmitter mit einem Clip an der Kleidung des Patienten befestigt. Dann erfolgte eine erneute Einweisung in die Handhabung des Recorders. Den Recorder bekam der Patient in einer kleinen Tragetasche mit.

Nach beendeter Studie wurde das Pflaster gelöst und die Sonde ebenfalls vorsichtig wieder durch die Nase entfernt. Anschließend wurde die Sonde vom Transmitter getrennt. Die Spei-



cherkarte konnte nun aus dem Recorder entnommen werden und die Daten über einen Speicherkartenleser auf den Computer übertragen werden. Mit dem Programm „Data View Lite“ konnten nun die erfassten Daten ausgewertet werden.



Abbildung 3: Platzierung der Sonde mithilfe der rot leuchtenden LED an der Sondenspitze in Höhe der Uvula

#### **4.6.5 Data View Lite**

Zur Auswertung der Daten stehen dem Benutzer verschiedene Softwaretools zur Verfügung. Um die gespeicherten Daten eines bestimmten Patienten zu öffnen, klickt man in der Menüleiste auf „File“ und „Open Patient File“, worauf eine Liste der Patienten erscheint, bei denen eine 24h pH-Metrie durchgeführt wurde. Nachdem man einen Patienten ausgewählt hat, erscheinen unter dem Tab „Report“ alle wichtigen Patientendaten wie Name, Geburtsdatum und auch das Datum, an dem die Studie durchgeführt wurde.

Unter dem Tab „Graph“ ist der pH-Verlauf graphisch dargestellt (siehe Abbildung 4). Die x-Achse entspricht der Zeit, die y-Achse zeigt den pH-Wert an. Unter dem Graph, der den pH-Verlauf darstellt, ist der „Symptom Graph“, der die Ereignisse, die der Patient auf dem Re-

corder gedrückt hat, anzeigt. Er erlaubt die visuelle Zuordnung von Patientensymptomen, Mahlzeiten und Schlafperioden zu Änderungen des pH-Wertes.

Über die Knöpfe „Delete all Meals“ und „Pre and Postprandial Time“ (jeweils 5 Minuten), lassen sich Zeiten der Nahrungsaufnahme aus den Daten entfernen, da der pH-Wert durch saure Getränke etc. in diesen Perioden stark abfallen kann und damit eindeutig Artefakte darstellen. Bei Patienten, die vergessen haben, das Ende der Nahrungsaufnahme durch ein Drücken auf den „Essen“- Knopf zu markieren, wurde eine Essenszeit von 1h angenommen. Dieses Zeitfenster wurde dann über die vertikalen Cursor-Linien (blau und gelb) jeweils davor und dahinter begrenzt und über den Button „Delete Data Between Cursors“ aus den Daten entfernt.

Man hat zusätzlich die Möglichkeit über die Menüleiste „Y- Scale“ die pH- Skala der y-Achse zu ändern. Normalerweise reichen die pH- Werte von pH 4 bis pH 10. Falls der pH-Wert unter pH 4 fällt, kann man diesen durch Änderung der y Achsenskala sichtbar machen. Außerdem stehen die Tools „cursor drag“, „zoom“, „pan“ und „fine increment scroll through the Graph“ zur erleichternden Handhabung bzw. zur Vergrößerung bestimmter Abschnitte des Graphs zur Verfügung.

Der Knopf „Baseline pH“ identifiziert alle pH- Werte in rot, die unter dem ausgewählten Ausgangswert liegen, nachdem der „Calculate Events“ Knopf gedrückt wird. Diese werden auch im „Diary Tab“ aufgelistet.

Für eine ausgewählte Anzahl von Minuten berechnet das Programm Data View Lite unter dem Knopf „% pH“ den mittleren pH-Wert und hebt in rot diejenigen pH-Werte hervor, die in einem ebenfalls gewählten prozentualen Bereich (z.B. 15%) unter diesem mittleren pH-Wert liegen.

„Calculate Events“ berechnet die Datenpunkte in der pH Studie und identifiziert diejenigen in rot, die unter dem ausgesuchten pH-Wert liegen.

Im „Diary Tab“ können die auf dem Recorder eingegebenen Ereignisse mit der dazugehörigen Zeitangabe in der Spalte „Symptoms/Patient Diary/Button Presses“ eingesehen werden (z.B. Zungenbrennen). Auch sind alle pH-Ereignisse, die kleiner gleich einem vorher definierten „Baseline pH“ liegen, hier in der Spalte „pH Events“ aufgelistet. Zusätzlich lässt sich unter der Spalte „Symptoms/ pH Events Correlation“ einsehen, ob es eine zeitliche Korrelation des Zungenbrennens und der pH-Abfälle für vorher definierte pH-Werte gibt. Eine Korrelation besteht, wenn das Zungenbrennen innerhalb von fünf Minuten vor oder nach einem pH-Abfall stattfindet.

In der vorliegenden Studie wurde der % Anteil der Gesamtzeit des pH-Wertes unter pH 4; pH 4,5; pH 5; pH 5,5; pH 6; pH 6,5 und pH 7 berechnet. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Ereignisse, in der der pH unter den Wert von 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5 und 7 fällt, bestimmt. Zusätzlich wurde beobachtet, ob eine zeitliche Korrelation mit pH-Abfällen vorliegt.

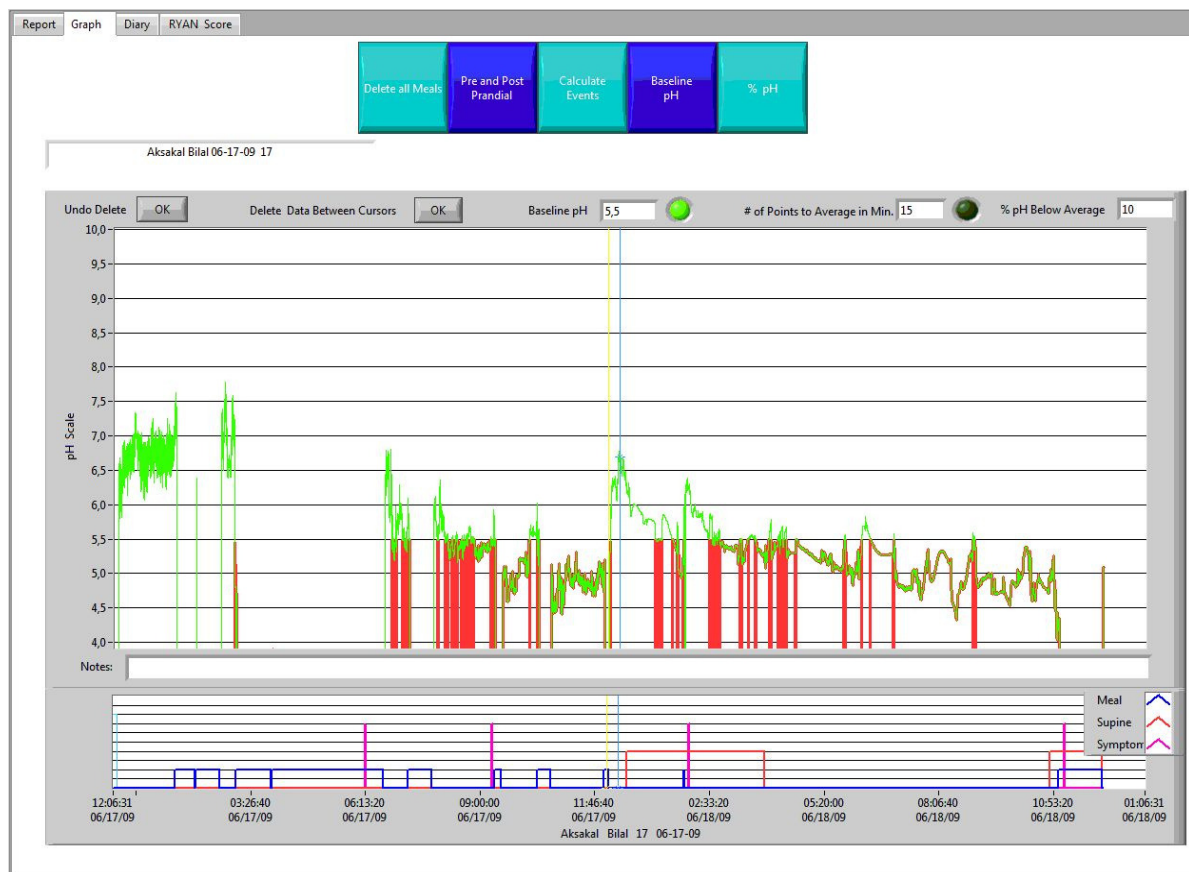


Abbildung 4: Graph aus Data View Lite

#### 4.6.6 Therapie

Patienten mit typischen Symptomen von idiopathischem Mundschleimhautbrennen, bei denen kein pathologischer Reflux diagnostiziert werden konnte, wurden zunächst für drei Monate mit Alpha-Liponsäure 600mg einmal täglich per os therapiert. Patienten mit feststellbarem Reflux (RFS>7, RSI>13, pH<4 als oberer Grenzwert bei der pH Metrie) bekamen hoch dosiert Protonenpumpenhemmer (40mg Omeprazol, zweimal täglich) für mindestens drei Monate.

In einer telefonischen Umfrage im Mai 2010 wurde evaluiert, ob es unter Therapie zu einer Verbesserung oder einer Verschlechterung der Symptomatik gekommen war, oder ob die Symptome unverändert geblieben waren. Darüber hinaus wurde die Dauer der Medikamenteneinnahme erfragt.

#### 4.6.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel for Windows® und SPSS® Statistics 18 an einem Lenovo ThinkPad R61.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Studienpopulation

Insgesamt konnten 22 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Messungen dauerten zwischen 21h 35min und 24h 34min. Die sozioökonomische Verteilung der Studienteilnehmer ist in Tabelle 4 zu sehen. Unter den Studienteilnehmern waren 13 Frauen und neun Männer. Das mittlere Alter lag bei 59 Jahren. Der jüngste Patient war 36, der älteste Patient 87 Jahre alt.

	Anzahl Patienten	Prozent
<b>Alle Patienten</b>	22	100
<b>Alter</b>		
< 60	13	59
≥ 60	9	41
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	9	41
Weiblich	13	59
<b>Reflux Finding Score (RFS)</b>		
≤ 7	4	18
> 7	18	82
<b>Reflux Symptome Index (RSI)</b>	20	
≤ 13	11	55
> 13	9	45
<b>Oropharyngeale pH-Messung</b>		
Reflux	11	50
Kein Reflux	11	50

Tabelle 4: Demographische Verteilung der Patienten und Reflux Symptome

## 5.2 Reflux Finding Score und Reflux Symptom Index

Der RFS wurde bei allen teilnehmenden Patienten bestimmt, der RSI wurde nur bei 20 von 22 Patienten erhoben. Der RFS (Normwert  $< 7$ ) wurde mit einem Maximum von 20 und einem Minimum von 7 bestimmt, der Mittelwert lag bei 12,5. Der RSI Fragebogen (Normalwerte  $< 13$ ) ergab einem durchschnittlichen Wert von 13,8 mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 43 (siehe Tabelle 5).

18 der 22 untersuchten Patienten hatten einen positiven RFS von größer 7. Neun der 20 Patienten, die den RSI Fragebogen ausgefüllt haben, hatten einen positiven RSI Wert von über 13. Ein RFS Wert  $> 7$  und einen RSI Wert  $> 13$  konnte bei acht von 20 Patienten festgestellt werden.

Entsprechend der Kriterien zur Diagnose eines LPR, RFS  $> 7$ , RSI  $> 13$  und ein unterer Grenzwert von pH 4 in der pH-Metrie können die Patienten in zwei Gruppen unterteilt werden. Eine Gruppe, die an laryngopharyngealem Reflux (LPR) leidet, sowie eine Gruppe ohne Nachweis eines laryngopharyngealen Refluxes:

	RSI	RSI	RFS	RFS
	LPR	Kein LPR	LPR	Kein LPR
<b>Mittelwert</b>	19,44	9,18	14,45	10,55
<b>Median</b>	19,00	7,00	15,00	11,00
<b>Standard-abweichung</b>	11,98	6,43	3,72	3,47
<b>Maximum</b>	43,00	21,00	20,00	15,00
<b>Minimum</b>	4,00	0,00	8,00	7,00

Tabelle 5: Vergleich von RSI und RFS bei Patienten mit und ohne Nachweis eines LPR in der 24h pH-Metrie

Patienten ohne laryngopharyngealen Reflux hatten einen signifikant geringeren RFS Score von 10,55 vs. 14,45 ( $p=0,019$ ) und einen signifikant geringeren mittleren RSI Score von 9,18 vs. 19,44 ( $p = 0,025$ ).

### RSI

8 von 11 Patienten mit LPR gaben an, an Heiserkeit, Räusperzwang sowie Schleimbildung im Hals und postnasaler Sekretion zu leiden. Schwierigkeiten beim Schlucken von fester oder flüssiger Nahrung bzw. von Tabletten gaben nur 5 von 11 Patienten mit laryngopharyngealem Reflux an. Ebenfalls 5 dieser Patienten klagten über Hustenattacken nach dem Essen oder beim Hinlegen. Atemprobleme oder Erstickenanfänge gaben nur 3 Patienten als

Beschwerden an. Jeweils 7 von 11 Patienten mit LPR litten an einem Fremdkörpergefühl und einem störenden Husten. 8 Patienten klagten über Sodbrennen, saurem Aufstoßen und Verdauungsstörungen (siehe Tabelle 6).

4 Patienten ohne LPR gaben an, an Heiserkeit zu leiden. Räusperzwang hatten 7 von 11 Patienten ohne LPR. 8 Patienten hatten eine Schleimbildung im Hals oder postnasale Sekretion. Nur 3 der Patienten zählten Schwierigkeiten beim Schlucken von Nahrung bzw. Tabletten zu ihrem Beschwerdebild. Hustenattacken sowie Erstickungsanfälle hatten 4 von 11 Patienten ohne LPR. Nur 2 der Patienten klagten über einen unangenehmen Husten. Ein Fremdkörpergefühl gaben dahingegen 6 von 11 Patienten in dem RSI Fragebogen an. Sodbrennen und Verdauungsstörungen wurden von 7 Patienten im Fragebogen angegeben.

Patienten mit LPR gaben einen deutlich höheren mittleren RSI Wert an als die Patienten, die nicht an einem laryngopharyngealen Reflux leiden.

### **RFS**

Bei 5 der Patienten mit LPR konnte in der laryngoskopischen Untersuchung ein subglottisches Ödem festgestellt werden (ohne LPR: 1). Eine ventrikuläre Obliteration konnte bei allen 22 Patienten beobachtet werden, ebenso wie ein Erythem bzw. eine Hyperämie, jedoch war diese laryngoskopische Diagnose bei Patienten mit LPR deutlich ausgeprägter. Ein Stimmbandödem, diffuse Ödeme der Larynxschleimhaut sowie eine Hypertrophie der hinteren Kommissur konnte ebenfalls bei allen Patienten diagnostiziert werden, jedoch ebenfalls ausgeprägter bei Patienten mit laryngopharyngealem Reflux. Granulationsgewebe konnte ausschließlich bei einem Patienten mit LPR endoskopisch festgestellt werden. Dicker endolaryngealer Schleim wurde nur bei Patienten mit LPR gefunden (siehe Tabelle 7). Der mittlere RFS Score bei Patienten mit laryngopharyngealem Reflux liegt deutlich höher als bei Patienten ohne LPR.

	Mit LPR Anzahl der Patienten	Ohne LPR Anzahl der Patienten	Mit LPR [%]	Ohne LPR [%]
<b>Heiserkeit oder Stimmprobleme</b>	8	4	72,73	36,36
<b>Räusperzwang</b>	8	7	72,73	63,64
<b>Schleimbildung im Hals oder postnasale Sekretion</b>	8	8	72,73	72,73
<b>Schwierigkeiten beim Schlucken von fester oder flüssiger Nahrung bzw. von Tabletten</b>	5	3	45,45	27,27
<b>Hustenattacken nach dem Essen oder beim Hinlegen</b>	5	4	45,45	36,36
<b>Atemprobleme oder Erstickungsanfälle</b>	3	4	27,27	36,36
<b>Unangenehmer oder störender Husten</b>	7	2	63,64	18,18
<b>Fremdkörpergefühl</b>	7	6	63,64	54,55
<b>Sodbrennen, Brustschmerz, Verdauungsstörungen, saures Aufstoßen</b>	8	7	72,73	63,64

Tabelle 6: RSI -Verteilung Patienten mit bzw. ohne LPR

Laryngoskopische Befunde	Score Mittelwert Pat. mit LPR	Score Mittelwert Pat. ohne LPR
<b>Subglottisches Ödem</b>	0,33	0,22
<b>Ventrikuläre Obliteration</b>	3,33	2,67
<b>Erythem, Hyperämie</b>	3,67	2,89
<b>Stimmbandödem</b>	2,00	1,89
<b>Diffuses Ödem der Larynxschleimhaut</b>	1,67	1,67
<b>Hypertrophie der hinteren Kommissur</b>	2,67	2,00
<b>Granulome/ Granulationsgewebe</b>	0,00	0,00
<b>Dicker endolaryngealer Schleim</b>	0,33	0,00

Tabelle 7: laryngoskopische Befunde erhoben nach dem RFS nach Belafsky. Mittelwerte der Scores bei Pat. mit LPR bzw. ohne LPR. Anhand der 24h pH- Metrie (pH< 4) wurden die Patienten in eine Gruppe mit und ohne LPR eingeteilt

### 5.3 Laborchemische Untersuchung

Die Blutuntersuchungen ergaben bei allen Patienten normale Werte für Transferrin, Ferritin, Folat und Glucose. Bei einer Frau konnte ein verminderter Eisenspiegel von 37 µg/dl im Blut festgestellt werden (Referenzwertbereich: 60-140 µg/dl), eine andere Frau zeigte einen verringerten Ferritinspiegel von 9 ng/ml (Referenzwertbereich: 30-300 ng/ml). Bei zwei Männern wurde ein leicht verminderter Kupferspiegel gemessen (76 und 79 µg/dl; Referenzwertbereich: 80-120 µg/dl). Zwei Frauen zeigten einen erniedrigten Zinkspiegel von 54 µg/dl und 57 µg/dl (normal: 70-120 µg/dl). Ein Vitamin B12 Mangel von 112 pg/ml (normal: >250 pg/ml) wurde bei einer Frau diagnostiziert.

Laborwerte	Referenzbereich	Standardabweichung	Mittelwert	Maximum	Minimum
Eisen [µg/dl]	60-140	26,71	86,81	146	37
Transferrin [g/l]	2,0-3,6	0,35	2,66	3,5	2,2
Ferritin [ng/ml]	30-300	76,53	120,41	286	9
Glucose [mg/dl]	70-115	10,97	89,62	113	71
Kupfer [µg/dl]	80-120	12,85	99,6	120	76
Zink [µg/dl]	75-140	12,52	81,53	98	54
Folat [ng/ml]	> 3,1	2,53	9,12	12,7	5,3
Vitamin B12 [pg/ml]	250-900	393,51	493,35	1765	112

Tabelle 8: Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen

### 5.4 24h pH-Metrie

Bei der 24h pH-Metrie wurde mit Hilfe der Restech® pH- Sonde der pH-Wert proximal des oberen Ösophagussphinkters gemessen. Ein extraösophagealer Reflux kann so mit hoher Sicherheit nachgewiesen werden.

Die pH-Sonde wurde von allen Teilnehmern gut toleriert. pH-Werte  $\leq 4$  konnten bei 11 der teilnehmenden Patienten gemessen werden. Ein solcher pH Abfall deutet auf einen LPR hin (Postma et al., 2002; Reichel and Issing, 2008). Außerdem hatten all diese Patienten einen RFS  $> 7$ . Nur 6 dieser Patienten hatten RSI-Werte  $> 13$ , drei hatten geringere Werte und zwei füllten den Fragebogen nicht aus. Bei diesen Patienten lag ein mittlerer RFS von 14,45 sowie ein mittlerer RSI von 19,44 vor. Bei 11 Patienten konnten keine pH-Wert Abfälle  $\leq 4$  gefunden werden. Ein LPR konnte somit ausgeschlossen werden. Diese Patienten zeigten auch einen geringeren mittleren RFS-Wert (10,55 gegen 14,45,  $p = 0,019$ ) und einen signifikant ge-



ringeren RSI Wert (9,18 gegen 19,44,  $p = 0,025$ ). Fünf Patienten haben vergessen mit einem Knopfdruck das Ende der Nahrungsaufnahme zu markieren. In diesen Fällen wurde eine maximale Dauer der Mahlzeit von einer Stunde ab dem ersten Knopfdruck angenommen. Dieses Zeitfenster entfernten wir aus den Daten um mögliche Artefakte auszuschließen.

Die 95. Perzentile für die gesamte Zeit, in der der  $\text{pH} \leq 4$ ,  $\leq 5$ ,  $\leq 6$  und  $\leq 7$  lag, war 2,18%, 33,5%, 60,25% und 95,58%. Für die Patienten mit LPR lag die 95. Perzentile bei diesen pH-Werten bei 0,94%, 30,41%, 59,25% und 93,79%. Für die Patienten, die keinen laryngopharyngealen Reflux hatten, lag sie bei 1,79%, 10,07%, 46,98% und 93,25% für die angegebenen pH-Werte (siehe Tabelle 9).

Die Mittelwerte für die gesamte Anzahl der Episoden für die pH-Werte  $\leq 4$ ,  $\leq 5$ ,  $\leq 6$ ,  $\leq 7$  sind 4,23; 29,73; 146,59 und 174,91. Unterteilt man die Patienten in solche mit LPR und solche ohne LPR, so liegen die Mittelwerte für Patienten mit LPR für die Ereignisse genannter pH-Werte bei 5,73; 49,00; 148,91 und 88,18. für Patienten ohne LPR sind die Mittelwerte 2,73; 10,45; 144,27 und 261,64 (siehe Tabellen 10 und 11).

Insgesamt wurde 119 Mal der Ereignisknopf für brennende Sensationen der Mundschleimhaut auf dem Recorder gedrückt. Es konnte kein einziger pH Abfall  $\leq 4,0$  innerhalb einer Zeitspanne von 5 min vor dem Auftreten einer brennenden Empfindung in der Mundhöhle sowie bis 5 min nach dem brennenden Mundschleimhautereignis gefunden werden. Der durchschnittliche pH-Wert beim Auftreten von brennenden Sensationen der Mundschleimhaut lag bei 6,48. Auch die pH-Mittelwerte beim Auftreten brennender Empfindungen der Mundschleimhaut bei der Unterteilung der Patienten in die Gruppe mit laryngopharyngealem Reflux (pH-Mittelwert: 6,34) und die Gruppe ohne laryngopharyngealen Reflux (pH Mittelwert: 6,51) liegen im Bereich von pH 6. Die gesamte Anzahl von Ereignissen von brennender Mundschleimhaut für  $\text{pH} \leq 7,0$ ;  $\text{pH} \leq 6,5$ ;  $\text{pH} \leq 6,0$ ;  $\text{pH} \leq 5,5$  und  $\text{pH} \leq 5,0$  sind 63, 48, 11, 13 und 1. Es wurde kein Auftreten brennender Mundschleimhaut  $\leq \text{pH} 4,5$  dokumentiert. Ein Patient drückte während den ganzen 24 h der Messung nicht ein einziges Mal den Knopf für brennende Sensationen der Mundschleimhaut auf dem Recorder. Bei Patienten mit LPR liegt die Anzahl der „Burning mouth“ Ereignisse für die genannten pH-Werte bei 64, 45, 12, 0 und 1, bei den Patienten ohne LPR bei 55, 17, 1, 2 und 0.

pH <	Zeit [%]											
	25. Perz.			75. Perz.			90. Perz.			95. Perz.		
	Mit LPR	Ohne LPR	Total	Mit LPR	Ohne LPR	Total	Mit LPR	Ohne LPR	Total	Mit LPR	Ohne LPR	Total
4,0	0,03	0,00	0,00	0,60	0,91	0,67	0,99	2,12	1,16	0,94	1,79	2,18
4,5	0,09	0,00	0,01	2,77	2,42	2,51	5,55	4,81	5,34	5,50	4,27	5,56
5,0	0,27	0,00	0,17	19,63	3,14	11,17	33,06	10,83	24,08	30,41	10,07	33,50
5,5	10,79	0,45	1,65	28,42	13,74	26,59	48,91	26,20	41,72	48,34	22,74	49,00
6,0	28,85	7,43	15,48	49,03	41,06	43,66	60,12	47,37	55,18	59,25	46,98	60,25
6,5	49,28	28,80	32,21	74,70	70,17	71,44	78,56	80,02	78,35	77,92	77,52	81,28
7,0	68,47	64,39	67,45	88,99	90,32	89,45	94,08	94,78	93,83	93,79	93,25	95,58

Tabelle 9: Oropharyngeale pH Messungen über den Zeitraum von 21,5 – 24,5 Stunden. Gesamtzeit [%] unter bestimmten pH-Werten. Es sind der Mittelwert, der Medianwert, die Standardabweichung, die 25., 75., 90. sowie die 95. Perzentile jeweils für die Zeit in %, in welcher der pH  $\leq 4$ ;  $\leq 4,5$ ;  $\leq 5$ ;  $\leq 5,5$ ;  $\leq 6$ ;  $\leq 6,5$  und  $\leq 7$  liegt, angegeben.

pH <	Zeit [%]								
	Mittelwert			Median			Standardabweichung		
	Mit LPR	Ohne LPR	Total	Mit LPR	Ohne LPR	Total	Mit LPR	Ohne LPR	Total
4,0	0,28	0,47	0,38	0,13	0,03	0,11	0,37	0,76	0,59
4,5	1,83	1,12	1,48	1,36	0,80	0,64	2,02	1,76	1,89
5,0	11,26	2,38	6,82	5,57	0,22	2,20	11,69	3,95	9,65
5,5	22,31	6,91	14,61	22,42	2,23	12,27	16,00	9,17	14,97
6,0	39,31	20,78	30,05	38,85	17,07	29,64	12,93	17,71	17,86
6,5	60,39	44,36	52,38	64,35	49,64	56,56	15,04	27,32	23,03
7,0	77,88	73,51	75,70	79,34	80,53	79,63	12,49	24,06	18,84

Tabelle 10: Oropharyngeale pH Messungen über den Zeitraum von 21,5 – 24,5 Stunden. Gesamtzeit [%] unter bestimmten pH-Werten

pH <	Ereignisse									Auftreten			Korrespondierende Ereignisse		
	Mittelwert			Median			Standardabweichung			von BMS			Nach pH Abfall		
	Mit LPR	Ohne LPR	Total	Mit LPR	Ohne LPR	Total	Mit LPR	Ohne LPR	Total	Mit LPR	Ohne LPR	Total	Mit LPR	Ohne LPR	Total
4,0	5,7	2,7	4,2	3,0	1,0	3,0	5,2	3,3	4,5	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0
4,5	16,3	7,0	11,6	10,0	2,0	3,5	27,6	9,5	20,7	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0
5,0	49,0	10,5	29,7	34,0	6,0	10,5	62,9	11,9	48,4	1,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0
5,5	80,4	36,4	58,4	59,0	19,0	57,5	54,9	34,0	50,0	0,0	2,0	2,0	0,0	0,0	0,0
6,0	148,9	144,3	146,6	103,0	117,0	104,5	95,8	152,1	124,0	12,0	1,0	13,0	0,0	0,0	0,0
6,5	225,0	245,8	235,4	187,0	261,0	214,5	106,5	157,2	131,5	45,0	17,0	62,0	0,0	0,0	0,0
7,0	88,18	261,6	174,9	64,0	250,0	112,5	53,6	219,4	179,4	64,0	55,0	119,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle 11: Oropharyngeale pH Messungen über den Zeitraum von 21,5 – 24,5 Stunden. Anzahl der pH Abfälle (Ereignisse) unter bestimmte pH-Werte. Auftreten von brennenden Sensationen der Mundschleimhaut bei bestimmten pH-Werten. pH Abfälle von mind. 0,5 innerhalb 5 min vor bzw. nach dem Auftreten einer brennenden Mundschleimhautsensation (korrespondierende Ereignisse).

## 5.5 Therapie

Von den Patienten, die über drei Monate mit Omeprazol (40mg zweimal täglich) behandelt wurden, zeigten 6 Patienten (55%) eine Verbesserung der brennenden Sensationen der Mundschleimhaut. 3 Patienten (27%) konnten keinerlei Veränderungen feststellen und 2 Patienten (18%) konnten nicht kontaktiert werden.

Patienten ohne Hinweis auf LPR wurden mit 600mg Alpha-Liponsäure einmal täglich für drei bis neun Monate behandelt. Eine Verbesserung der brennenden Mundschleimhautempfindungen gaben 4 der Patienten (36%) an, während bei 7 Patienten (64%) keine Veränderung festzustellen war. Bei keinem der 22 Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Beschwerdesymptomatik.

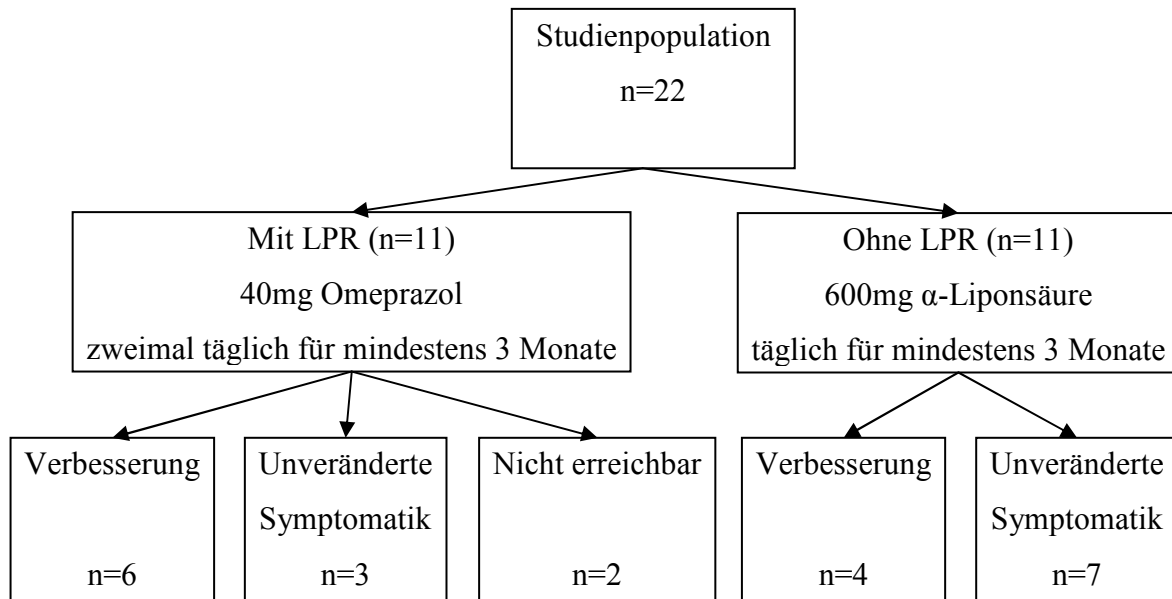


Abbildung 5: Ergebnis der telefonischen Befragung zur Verbesserung der Beschwerden unter Therapie mit Omeprazol 2 x 40mg/d und Alpha-Liponsäure (1 x 600mg/d)

## 6 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, bei Patienten mit brennenden Mundschleimhautsensationen mithilfe von pH Messungen im Oropharynx herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen laryngopharyngealem Reflux und brennenden Mundschleimhautsensationen gibt.

### 6.1 Patientenauswahl und Methodik

#### 6.1.1 Studienpopulation

Es nahmen 22 Patienten, die sich mit brennenden Sensationen der Mundschleimhaut in der Ambulanz der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilian-Universität München vorstellten, an der Studie teil. Bei allen Patienten wurde eine gründliche Anamnese und eine otorhinolaryngologische Untersuchung durchgeführt, die die Inspektion der Mundhöhle, eine anteriore Rhinoskopie gefolgt von einer endoskopischen posterioren Rhinoskopie und Laryngoskopie beinhaltet. Patienten mit anderen offensichtlich zugrundeliegenden Erkrankungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen (wie zum Bei-

spiel Aphten und Candidiasis). Um die laryngoskopischen Befunde evaluieren zu können, wurde der RFS erhoben. Zusätzlich füllten 20 der 22 Patienten den RSI Fragebogen aus.

Das Durchschnittsalter bei Patienten mit brennenden Mundschleimhautempfindungen liegt nach Angaben der Literatur bei 55 bis 60 Jahren. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Frauen siebenmal häufiger von der Erkrankung betroffen sein sollen als Männer (Browning et al., 1987; Danhauer et al., 2002; Drage and Rogers, III, 1999), in der vorliegenden Studie beträgt das Verhältnis 13 (59%) Frauen zu 9 (40,9%) Männer. Das mittlere Alter lag bei 59 Jahren, was sich mit den Angaben in der Literatur zum Auftreten der Krankheit deckt. Der Grund warum Frauen häufiger betroffen sind als Männer, liegt wahrscheinlich an menopausalen Störungen. Wie in der Einleitung schon erwähnt befinden sich 90% der Frauen, die aufgrund ihrer Symptome die Kliniken aufsuchen im peri- bzw postklimakterischen Stadium (Gorsky et al., 1987; Gorsky et al., 1991; Lamey and Lamb, 1988).

Mangelercheinungen, die bei der Blutuntersuchung diagnostiziert wurden, waren bei dieser Studie kein Ausschlusskriterium, da hierzu in der Literatur große Uneinigkeit über die Bedeutung dieser Mangelercheinungen in der Ätiopathogenese brennender Mundschleimhautempfindungen besteht. Bei Studien zur Vitaminersatztherapie sind die Ergebnisse sehr kontrovers. So kommt es bei einer Studie unter Vitaminersatztherapie zum Rückgang der Beschwerden bei 30% der Patienten (Lamey et al., 1986; Lamey and Lamb, 1988), eine andere Studie kommt zu dem Schluss, dass eine Vitaminersatztherapie nicht wirkungsvoller als ein Placebo ist (Browning et al., 1987). Somit besteht keine wissenschaftliche Grundlage für den Ausschluss von Patienten mit nutritiven Mangelercheinungen, die aus der Blutuntersuchung hervorgehen.

Protonenpumpeninhibitoren durften nicht eingenommen werden, da sie die Ergebnisse verfälscht hätten. Die Fragestellung der Studie war, ob es einen Zusammenhang zwischen dem laryngopharyngealen Reflux und brennenden Sensationen der Mundschleimhaut gibt. Wäre der Reflux schon durch PPIs behandelt worden, hätte man diese Fragestellung nicht untersuchen können.

### **6.1.2 Diagnostika**

Um beim Patienten einen extraösophagealen Reflux diagnostizieren zu können, stehen dem Behandler verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

- 24h pH-Metrie (Goldstandard)
- Reflux Finding Score (RFS) nach Durchführung einer Laryngoskopie
- Reflux Symptom Index (RSI)

- Probatorische Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)

Weitaus schwieriger ist es, brennende Sensationen der Mundschleimhaut diagnostisch greifbar zu machen.

#### **6.1.2.1 Reflux Finding Score**

Beim Reflux Finding Score handelt es sich um ein 8 Fragen umfassendes Bewertungsschema zur Beurteilung laryngoskopisch erhobener Befunde (Belafsky et al., 2001b; Vaezi, 2008). Die 8 Punkte des Bogens setzen sich zusammen aus den häufigsten laryngealen Befunden: Erytheme, Ödeme, ventrikuläre Obliteration, Pseudosulkus und postcricoide Hyperplasie (Vaezi, 2008). Hintergrund war der Wunsch nach einer einheitlichen Normierung laryngealer Befunde, so dass sich Ärzte in der Diagnose leichter tun und die Befunde untereinander vergleichbarer werden. Der RFS ist sowohl zur Diagnose als auch zur Verlaufskontrolle des LPR geeignet.

Ein RFS-Punktwert von mehr als 7 liefert nach Belafsky et al. (2001) eine 95%ige Sicherheit, dass bei dem Patienten ein LPR vorliegt. Als Nachteil ist zu betrachten, dass für den RFS immer eine Laryngoskopie nötig ist.

Es konnte gezeigt werden, dass trotz Bewertung durch unterschiedliche Behandler keine wesentlichen Änderungen in Bezug auf den Score bestehen (Belafsky et al., 2001b). Um einen interindividuellen Fehler zu minimieren, wurde die Untersuchung im Rahmen der Studie nur von einem erfahrenen HNO- Facharzt vorgenommen.

#### **6.1.2.2 Reflux Symptom Index**

Der Reflux Symptom Index ist ein Fragebogen, mit dem die subjektiven Beschwerden der Patienten erhoben werden (Belafsky et al., 2002b). Da der Fragebogen sich nur auf das persönliche Empfinden des Patienten bezieht und daher nicht objektivierbar ist, ist der RSI bei Verdacht auf LPR als erste Screeningmethode und zur noninvasiven Behandlungskontrolle des LPR sinnvoll. Er ist vor allem in der Verlaufskontrolle des LPR von großem Nutzen, da bei Verbesserung der Symptome von einer erfolgreichen Therapie ausgegangen werden kann und dem Patient eine erneute laryngoskopische Untersuchung eventuell erspart werden kann.

#### **6.1.2.3 24h pH-Metrie**

Laryngopharyngealer Reflux (LPR) ist die extraösophageale Manifestation der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) (Richter, 1997; Vaezi, 2008). Die Symptome, die dem LPR typischerweise zugeordnet werden sind Heiserkeit, Räuspern, nächtlicher Laryngos-

pasmus, Otolgie, postnasale Sekretion, chronischer Husten und Dysphagie aber auch Zungenbrennen (Koufman, 1991; Vaezi, 2008; Woo et al., 1996). Da viele dieser Symptome jedoch unspezifisch sind, ist zur Diagnosesicherung eine laryngoskopische Untersuchung nötig. Aber selbst diese Untersuchungsbefunde sind unspezifisch und teilweise auch bei Patienten ohne pathologischen Reflux zu finden (Hicks et al., 2002; Milstein et al., 2005).

Da die pH-Metrie, die den Goldstandard in der LPR Diagnostik darstellt, nicht überall verfügbar ist, kann in Einzelfällen die probatorische Gabe von PPI's erwogen werden.

Indikationen der 24h pH-Metrie sind (Kahrilas and Quigley, 1996; Richter, 2003):

- Vor Fundoplikation
- Nach Antireflux-Chirurgie mit persistierenden oder wiederkehrenden Symptomen
- Patienten mit Refluxsymptomen, die auf keine Therapie ansprechen und normalen laryngoskopischen Befunden
- Zur Diagnostik von GERD und LPR
- Identifizierung von Patienten, die nach 4 bis 12 Wochen nicht auf eine aggressive PPI Therapie ansprechen

Aufgrund der hohen Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit der Messungen eignet sich die pH-Metrie gut um pathologische extraösophageale Refluxereignisse zu evaluieren. Um einen systematischen Fehler bei den Messungen so gut wie möglich auszuschließen, wurde die pH-Metrie der vorliegenden Studie immer von demselben erfahrenen Behandler durchgeführt. Als Schwellenwert für einen pathologischen laryngopharyngealen Reflux wurde ein pH-Wert von  $\leq 4$  angesetzt (Johnson and Demeester, 1974). Dieser Wert gilt seit Jahren als Schwellenwert bei der Bestimmung eines pathologischen gastroösophagealen Reflux.

Da die Mukosa im Bereich des Larynx viel empfindlicher auf Säure reagiert als das Epithel des Ösophagus und Pepsin als eines der aggressivsten Komponenten der Magensäure sogar schleimhautschädigende Wirkung bis zu einem pH von 7 zeigt, wird überlegt, ob eine Schwelle von pH 5 zur Diagnose eines LPR nicht sinnvoller wäre (DelGaudio, 2005; Issing et al., 2004; Johnston et al., 2004; Knight et al., 2005; Piper and Fenton, 1965; Reichel and Issing, 2008; Tasker et al., 2002). Bisher ist ein Schwellenwert von pH 5 für den LPR jedoch nicht anerkannt, daher wurde hier der Grenzwert von pH 4 für die Diagnose eines laryngopharyngealen Reflux beibehalten.

Das Restech Dx-pH Measurement System (Respiratory Technology Corp., San Diego, CA) ist ein neuartiges 24h pH- Messsystem, das den pH- Wert in den Atemwegen misst und dort einen pathologischen Reflux nachweisen kann. Im Gegensatz zu den früheren 2-kanaligen

Messsonden kann das Restech- System auch saure Gase nachweisen. Der Sensor nimmt pH - Werte zweimal pro Sekunde auf (2 Hz) und zeichnet sich durch einen neuartigen Hydrations-Monitor aus, der die Daten entfernt, welche bei ausgetrockneter Sondenspitze aufgenommen worden sind. Spezielle Schaltkreise überwachen jeden einzelnen Messwert um eine suffiziente Sensorbenetzung sicherzustellen. Dieser Schaltkreis verhindert das Miteinbeziehen von Daten, die aufgrund des Austrocknens der Sonde einen „Pseudo-Reflux“ imitieren (Wiener et al., 2009). Ein weiterer Vorteil dieses neuen Messsystems ist, dass der pH-Wert so nah wie möglich an der vom Brennen betroffenen Mundschleimhaut und Zunge gemessen werden kann und nicht wie bei anderen pH-Messsonden, die im Ösophagus oder über dem oberen Ösophagussphinkter platziert werden. So lässt sich eine mögliche Korrelation zwischen einem Refluxereignis im Oropharynx und einem vom Patienten auf dem Recorder gedrückten „Burning mouth“ Ereignis besser erkennen.

Probleme treten eventuell mit der Verträglichkeit der Sonde im Rachenbereich auf. Bei starkem Würgereiz beispielsweise kann eine Messung möglicherweise nicht durchgeführt werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv haben nach einer kurzen Eingewöhnungszeit alle Patienten die Sonde gut akzeptiert. Ein weiteres entscheidendes Kriterium für die Teilnahme an der Messung ist die nötige Compliance. Der Patient muss auf dem Recorder während der Messung verschiedenste Knöpfe bedienen, beispielsweise wenn er etwas isst. Macht er das nicht, werden pH-Abfälle, die zum Beispiel durch saure Getränke oder Speisen hervorgerufen werden, als Refluxereignisse interpretiert und verfälschen somit die Messergebnisse. Um Artefakten vorzubeugen, wurden daher alle Perioden der Nahrungsaufnahme inklusive 5 Minuten vor bis 5 Minuten nach der Nahrungsaufnahme aus den Messungen entfernt. Bei den 22 Messungen haben fünf Patienten vergessen, das Ende einer Mahlzeit mit einem weiteren Knopfdruck auf die „Essen“-Taste zu markieren. In diesen Fällen wurde eine maximale Dauer von einer Stunde nach dem ersten Knopfdruck angenommen, in der der Patient Nahrung zu sich nimmt. Dieses Zeitfenster wurde aus den Messungen entfernt.

Weitere Nachteile der pH-Metriemessung sind mögliche technische Störungen der Apparatur, die zu Falschmessungen führen können. Auch ist es möglich, dass ein Refluxereignis gar nicht erst erfasst wird, weil die Sonde durch eine Schleimhautfalte bedeckt ist.

Zusätzlich zu den genannten Nachteilen kann es zu falsch-negativen Studienergebnissen aufgrund von Diäten der Studienteilnehmer kommen (Richter, 2003). Ebenfalls möglich ist ein Verrutschen der Sonde, was zu falschen Messergebnissen führen kann (Richter, 2003). In dieser Studie wurde die Sonde an der Wange mit einem Pflaster fixiert wodurch ein Verrutschen ausgeschlossen wurde.



#### **6.1.2.4 Diagnose brennender Sensationen der Mundschleimhaut**

Idiopathisches Mundschleimhautbrennen ist nach wie vor eine Ausschlussdiagnose. Finden sich keine lokalen oder systemischen Erkrankungen oder andere Faktoren wie zum Beispiel Medikamente, die die brennenden Empfindungen in der Mundhöhle auslösen können, spricht man vom primären Burning mouth Syndrom. Daher ist es von besonderer Bedeutung, alle möglichen in Frage kommenden Ursachen abzuklären, um keine andere auslösende Erkrankung zu übersehen.

Lässt sich auch nach eingehender interdisziplinären Diagnostik keine eindeutige Ursache für das Mundschleimhautbrennen zuordnen, kann man die Diagnose „primäres Burning mouth Syndrom“ stellen. Ein großes Problem ist, dass viele Patienten mit ihren Beschwerden nicht ernst genommen werden und aufgrund mangelnden Wissens und Therapieoptionen oft weiter überwiesen werden. Darunter leidet das Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt, was wiederum zu einer Verstärkung der psychischen Komponente der Erkrankung führen kann.

#### **6.1.3 Laborchemische Untersuchung**

Es fanden sich unterschiedliche Laborparameter in der Literatur, die mit idiopathischem Brennen der Mundschleimhaut in Verbindung gebracht wurden. Ein Vitaminmangel kann zu brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut führen, die dem Burning mouth Syndrom sehr ähnlich sind (Drage and Rogers, III, 1999; Kleinegger and Krolls, 1996; Lamey et al., 1986).

Obwohl brennende Mundschleimhautsensationen mit Ernährungsmangelerkrankungen einschließlich Eisen, B1, B2, B6, B12, Zink und Folsäure (Lamey et al., 1986; Lamey and Lamb, 1988) in Verbindung gebracht wurden, konnten viele jüngere Studien keine weite Verbreitung von Vitaminmängeln bei diesen Patienten feststellen (Grushka, 1987; Wardrop et al., 1989; Zegarelli, 1984; Grushka, 1987). Eine Studie zeigte, dass eine Substitutionstherapie der Vitamine B1, B2 und B6 ein Verschwinden der Symptome in nur 30% der Patienten mit diesen Mängeln bewirkt (Lamey and Lamb, 1988), eine andere Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine Ersatztherapie nicht effektiver als ein Placebo ist (Browning et al., 1987). Maragou et al. (Maragou and Ivanyi, 1991) konnten verminderte Zinkspiegel bei Patienten mit BMS im Vergleich zu gesunden Patienten finden. Dafür untersuchte er 30 Patienten mit BMS und 30 gesunde Patienten. Zusätzlich stellte er fest, dass die Anzahl der Patienten mit Serumzinkspiegeln unter dem Minimum des Normwerts von 11 µmol/l höher lag bei Patienten mit brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut (30%) als bei der gesunden Kontrollgruppe (10%). Demnach könnten verminderte Zinkspiegel mit brennenden Sensationen

der Mundschleimhaut assoziiert sein. Allerdings war die Anzahl der Patienten mit brennenden Mundschleimhautsensationen zu klein, um eine klare Schlussfolgerung zu ziehen.

Vucicevic-Boras (Vucicevic-Boras et al., 2001) untersuchte in einer Studie ebenfalls einen potenziellen Zusammenhang zwischen hämatologischen Mangelerscheinungen und dem BMS. Dabei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Serumspiegeln von Eisen, Folsäure, Kalzium und Magnesium zwischen Patienten mit brennenden Sensationen der Mundschleimhaut und gesunden Patienten gefunden werden. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass diese Blutparameter in der Ätiopathogenese brennender Empfindungen der Mundschleimhaut keine Rolle spielen.

Im Gegenteil zu den schon genannten Serumparametern über deren Assoziation zu brennenden Sensationen der Mundschleimhaut in der Literatur sehr kontrovers diskutiert wird, kann ein Vitamin B12 Mangel, der neben einer perniziösen Anämie zu einer Möller-Hunter-Glossitis führt, das Bild des Burning mouth Syndroms imitieren (Maier and Tisch, 2003). Hier besteht die Therapie der Wahl in der Vitamin B12 Substitution.

Tatsächlich aber konnten andere Studien keine erhöhte Prävalenz von Ernährungsmangelkrankungen bei Patienten mit brennenden Sensationen der Mundschleimhaut feststellen (Wardrop et al., 1989; Zegarelli, 1984; Grushka, 1987; Zegarelli, 1984; Grushka, 1987).

Diabetes mellitus sollte anhand des Glucosespiegels immer abgeklärt werden, da ein Brennen der Mundschleimhaut hier gehäuft auftritt, wobei die Schleimhaut klinisch unauffällig erscheint. Bei einer geringen Inzidenz des Mundschleimhautbrennens von nur 2 bis 10% bei Patienten mit Diabetes mellitus scheint Diabetes jedoch eine untergeordnete Rolle bei der Auslösung eines Mundschleimhautbrennens zu sein. Hier ist die richtige Einstellung des Diabetes die Therapie der Wahl und geht auch meist mit einem Rückgang bzw. Verschwinden des Schleimhautbrennens einher (Basker et al., 1978; Lamey and Lamb, 1988; Zegarelli, 1984).

Um das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie möglichst gut zu charakterisieren, wurden die folgenden Blutparameter bestimmt: Eisen, Transferrin, Ferritin, Glucose, Kupfer, Zink, Folat, Vitamin B12.

## **6.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **6.2.1 Reflux Finding Score und Reflux Symptom Index**

Der RFS sowie der RSI lag bei Patienten, die an einem pathologischen Reflux leiden, deutlich über den Werten der Patienten ohne Reflux. Der RSI ist aufgrund der subjektiven Anga-

be von persönlichen Empfindungen nur als erste grobe Anamnesemethode geeignet. Der RFS hingegen ist ein wesentlich genaueres, jedoch ebenfalls kein objektives Verfahren. Die laryngoskopische Beurteilung der Schleimhautverhältnisse wurde stets von demselben erfahrenen Behandler erhoben, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Die klinischen laryngoskopischen Befunde deckten sich nicht zu 100% mit den Ergebnissen der pH-Metrie. So konnte bei einigen Patienten, die eindeutig an einem Reflux litten, keine pathologischen laryngoskopischen Befunde gefunden werden. Trotzdem gilt die 24 pH-Metrie als Goldstandard in der Diagnostik des extraösophagealen Reflux (Powitzky et al., 2003), wobei die richtige Positionierung der Sondenspitze sowie die Erkennung von Messartefakten selbstverständlich Voraussetzung für eine genaue Messung ist. Der RFS und RSI sind im Vorfeld weiterer Untersuchungen wichtige Parameter um einen Hinweis auf einen möglich vorliegenden Reflux geben zu können. Ein Grund für die Differenz der Befunde zwischen RFS und pH-Metrie kann sein, dass der Reflux noch nicht lange genug besteht oder nicht so stark ausgeprägt ist, dass man bei der laryngoskopischen Untersuchung noch keine Veränderung der Schleimhaut und der normalen Anatomie der Speiseröhre sieht, bei der pH-Metrie aber schon saure Gase und damit ein Reflux nachgewiesen werden kann. Somit ist die pH-Metrie nach wie vor die präziseste Methode, um einen pathologischen Reflux zu diagnostizieren.

### **6.2.2 Laborchemische Untersuchung**

Das idiopathische Mundschleimhautbrennen ist als brennende und schmerzauslösende chronische Mundschleimhautsensation definiert, ohne dass ein Anzeichen von Schleimhautverletzungen oder dem Vorhandensein einer systemischen Erkrankung wie Diabetes mellitus, Hormonmangel oder einer blutbildenden Erkrankung (Maragou and Ivanyi, 1991;Scala et al., 2003;Vucicevic-Boras et al., 2001) vorliegt.

Insgesamt zeigten 8 von 22 der Patienten eine Mangelerscheinung, jedoch ganz unterschiedlicher Art. Vier Patienten zeigten Defizite im Blutbild, die unter Verdacht stehen, brennende Mundschleimhautsensationen zu triggern. Zwei Patienten hatten einen Zinkmangel, ein Patient wies einen leicht reduzierten Folsäurespiegel auf und ein Patient hatte einen Vitamin B12 Mangel.

Aufgrund der sehr kontroversen Angaben in der Literatur zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Vitaminmangelerscheinungen und dem brennenden Sensationen der Mundschleimhaut, wurde keiner der Patienten mit Mangelerscheinungen von der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten wurden einer entsprechenden Substitutionstherapie zugeführt.

### 6.2.3 Ergebnisse der 24h pH-Metrie

Sowohl der RSI sowie der RFS wurden vor dem pH-Monitoring erhoben. Die Ergebnisse zeigen die Schwierigkeiten, einen LPR nur anhand von Scorewerten oder durch das alleinige Messen von pH-Werten im Oropharynx zu diagnostizieren. Die Diagnose des LPR ist manchmal nicht einfach und sollte auf einer Kombination von Symptomen, laryngoskopischen Befunden und diagnostischen Testergebnissen bestehen (Belafsky et al., 2002a). Zum Beispiel lässt der RSI Wert allein noch keinen Rückschluss auf einen LPR zu. Belafsky et al. (Belafsky et al., 2001a) behandelten Patienten, bei denen er mittels pH-Metrie einen laryngopharyngealen Reflux ermittelte, mit Protonenpumpeninhibitoren und stellte fest, dass der RSI deutlich früher rückläufig war als die laryngoskopischen Befunde. Der RSI Wert verbesserte sich signifikant nur in den ersten zwei Monaten der Therapie, wohingegen der RFS sich innerhalb von sechs Monaten kontinuierlich verbesserte. Diese Daten zeigen, dass klinische Befunde des LPR nicht immer mit Symptomen der Patienten verbunden sein müssen und eine Behandlung eines LPR mindestens sechs Monate oder bis zum Verschwinden der laryngoskopischen Befunde weitergeführt werden sollte.

Es konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Refluxereignissen, also fallenden pH-Werten im Oropharynx und steigenden Punktwerten des RSI sowie des RFS festgestellt werden. Patienten, bei denen ein LPR diagnostiziert wurde, waren die Werte des RSI und RFS signifikant erhöht. Dies deckt sich mit den Erfahrungswerten von Belafsky, nach dem ein RFS von  $> 7$  und ein RSI  $> 13$  auf einen LPR hinweist (Belafsky et al., 2001b; Belafsky et al., 2002b).

Normalwerte für die 95. Perzentile für den prozentualen Anteil der Gesamtzeit unterhalb verschiedener pH Schwellenwerte variieren in der Literatur. Während Sun et al. (Sun et al., 2009) bei gesunden Studienteilnehmern unter Verwendung der Restech Sonde sehr geringe Werte von 0,02% Gesamtzeit für  $\text{pH} < 4$  gemessen haben, berichteten andere Studien unter Verwendung von Standard pH-Sonden, die 1-2cm über dem oberen Ösophagussphinkter platziert werden, über höhere Ergebnisse von 0,1 bis 0,2% (Bove et al., 2000; Sun et al., 2009; Vincent, Jr. et al., 2000). Chheda et al. (Chheda et al., 2009) konnten vergleichbare Werte von 0,2% Gesamtzeit für  $\text{pH} < 4$  unter Verwendung der Restech Sonde bei erwachsenen gesunden Probanden aufzeigen. Da bei der Hälfte der teilnehmenden Patienten ein LPR diagnostiziert werden konnte, sind die Ergebnisse für den prozentualen Anteil der Gesamtzeit unter  $\text{pH} 4$  in der vorliegenden Studie eindeutig höher. Selbst bei Patienten ohne Hinweis auf LPR waren die gemessenen Werte höher. Diese Messwerte sind abhängig von den Gewohn-

heiten des Patientenkollektivs. Die Patienten wurden angewiesen normal zu essen und auch ihren normalen täglichen Gewohnheiten nachzugehen. Vor und nach der Nahrungsaufnahme sollten die Patienten wie im Methodikteil beschrieben einen Knopf auf dem Recorder drücken. Falls die Patienten dies vergessen, kann es zu falsch-positiven Messergebnissen führen und die Gesamtzeit für den pH-Wert  $< 4$  ansteigen. Außerdem wurden die Messungen nur von einem erfahrenen HNO-Facharzt durchgeführt. Die richtige Positionierung der Sonden Spitze ist bei den Messungen von großer Relevanz. Sie muss in Höhe der Uvula platziert sein und darf nicht von einer Schleimhautfalte bedeckt sein.

Die meisten Daten zur pH-Metrie basieren auf einer zweikanaligen Messung bei der ein Grenzwert von  $< 4$  als Diagnosekriterium für einen LPR herangezogen wird. Wiener et al. zeigten, dass der pH vom distalen Ösophagus zum Oropharynx ansteigt. Das heißt, der pH-Wert im Oropharynx ist normalerweise weniger sauer und hat selten einen pH  $< 4$  (Wiener et al., 2009). Anhand dieser Ergebnisse lässt sich auch verstehen, weshalb viele Patienten trotz eines bestehenden LPR oft durch das diagnostische Raster einer 24h pH-Metrie durchfallen. Im Gegensatz zum Ösophagus sorgen im oberen Aerodigestivtrakt verschiedene Puffersysteme wie zum Beispiel der Speichel dafür, dass dort höhere pH-Werte gemessen werden können. Daher wäre es sinnvoll, einen Schwellenwert pH  $< 5$  mit zu berücksichtigen. In der vorliegenden Studie war die 95. Perzentile für die gesamte Zeit, in der der pH  $< 4$  und  $< 5$  liegt, bei Studienteilnehmern mit LPR 0,94% und 30,41%, ohne LPR lagen die Werte bei 1,79% und 10,07%. Anhand dieser Ergebnisse wird die Bedeutung der Einbeziehung des Schwellenwertes von pH 5 deutlich.

Zusätzlich zum prozentualen Anteil der Gesamtzeit, in der der pH unter verschiedenen Werten liegt, wurde auch die Anzahl der Ereignisse bestimmt, die unter einen bestimmten pH-Wert fallen. Diese Ereignisse nehmen im Mittel kontinuierlich von pH  $< 4$  bis pH  $< 6,5$  zu. Bei pH 7 konnte ein Rückgang der Anzahl der Ereignisse festgestellt werden, in denen der pH-Wert unter 7 fällt. Der Grund hierfür ist die Zunahme der Zeit der einzelnen Episoden. So steigt der prozentuale Anteil der Gesamtzeit in der der pH unter einen bestimmten pH-Wert fällt, mit steigendem pH kontinuierlich an.

Insgesamt drückten die Patienten auf dem Recorder 139 Mal den Knopf für brennende Sensationen der Mundschleimhaut. Der durchschnittliche pH-Wert beim Auftreten der brennenden Sensation liegt bei 6,48, also nahezu bei neutralem pH. Im Mundraum können die pH-Werte schwanken, vor allem nach zuckerreicher Nahrungsaufnahme, liegen jedoch normalerweise zwischen pH 6 und pH 7,5 (Bardow et al., 2000; Fenoll-Palomares et al., 2004; Zegarelli, 1984). Außerdem konnten wir keinen einzigen Abfall des oropharyngealen pH-

Wertes innerhalb eines Zeitfensters von 5 Minuten vor bis 5 Minuten nach dem Auftreten einer brennenden Sensation der Mundschleimhaut in den aufgenommenen Daten finden. Das Zungenbrennen tritt daher nicht auf, wie zu Anfang der Studie vermutet, wenn der pH-Wert im Pharynx und Larynx durch einen laryngopharyngealen Reflux abfällt. Selbst bei Patienten mit diagnostiziertem LPR gab es keine Korrelation zwischen dem Abfall des pH-Wertes im Oropharynx und dem Auftreten einer brennenden Sensation der Mundschleimhaut. Im Gegenteil: Wir haben eine steigende Anzahl von brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut bei steigendem pH-Wert beobachtet.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse sollte eine probatorische Verschreibung von Protonenpumpeninhibitoren bei Patienten mit brennenden Mundschleimhautempfindungen kritisch diskutiert werden.

## **6.3 Diskussion der Therapie**

### **6.3.1 Gabe von Protonenpumpeninhibitoren beim Auftreten brennender Sensationen der Mundschleimhaut und der Diagnose Reflux**

Ein Blick in die Literatur legt nahe, dass LPR möglicherweise eine Ursache für brennende Sensationen der Mundschleimhaut ist, da verschiedene Studien an Patienten mit GERD eine erhöhte Prävalenz von saurem Geschmack im Mundraum und brennenden Empfindungen berichten (Campisi et al., 2008; Di Fede et al., 2008). Säuregeschmack im Mund kann ein Symptom einer extraösophagealen Manifestation eines Refluxes sein. Arai et al. (Arai et al., 2010) konnten für Salzsäure, welche einen großen Anteil der Magensäure ausmacht, eine Verbindung mit brennenden Sensationen im Oropharynx von Mäusen über den TRPV-1 Rezeptor herstellen. Dieser Rezeptor ist in einigen somatosensorischen Neuronen enthalten und agiert als polymodaler Nozizeptor, der durch Capsaicin, Hitze ( $> 43$  Grad) und Säure ( $\text{pH} < 6$ ) aktiviert werden kann. Die brennende Empfindung wird dann durch drei kraniale Nerven vermittelt. Die Chorda tympani (Teil des N. facialis), den N. glossopharyngeus und den N. laryngeus superior (Teil des N. vagus). Insofern wird eine Verbindung zwischen einem Abfall des oropharyngealen pH und brennenden Mundschleimhautempfindungen diskutiert, bislang hat jedoch keine Studie diese Vermutung evaluiert.

Patienten, bei denen in der pH-Metrie einen Reflux gemessen werden konnte, wurden mit Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol 40mg, zweimal täglich) behandelt. Zu bedenken ist,

dass viele Studien von einem sehr hohen Placeboeffekt der Protonenpumpeninhibitoren berichten. So untersuchte Noordzij (Arai et al., 2010; Noordzij et al., 2001) die Wirkung von Omeprazol in einer placebokontrollierten und randomisierten Doppelblindstudie. Alle 30 Patienten hatten einen nachgewiesenen laryngopharyngealen Reflux. 15 bekamen 40mg Omeprazol zweimal pro Tag, die anderen 15 Patienten bekamen ein Placebo für zwei Monate. Symptome und laryngoskopische Befunde wurden zu Anfang, nach einem und nach zwei Monaten aufgenommen. Im Großen und Ganzen verbesserten sich die Symptome über die Zeit in beiden Gruppen, also sowohl in der Gruppe mit Omeprazoltherapie sowie in der Gruppe mit Placebothherapie. Auch die endoskopischen Befunde änderten sich in keiner Gruppe signifikant. Nur die Heiserkeit und der Räusperzwang, resultierend aus der Refluxlaryngitis, konnten effektiv durch die Omeprazoltherapie behandelt werden.

PPIs sind die Hauptsäule im medizinischen Management des laryngopharyngealen Reflux und die Behandlung beinhaltet oft die Langzeiteinnahme dieser Medikamentenklasse. Die unerwünschten Nebenwirkungen wurden bisher nicht ausgiebig untersucht, aber in den letzten Jahren konnten mehrere Studien Nebenwirkungen vor allem für die hochdosierte Langzeitgabe nachweisen. Unter anderem kann es zu Änderungen im Kalziummetabolismus verbunden mit einem höheren Risiko osteoporotischer Frakturen sowie zu Interaktionen mit Thrombozytenfunktionshemmern kommen (O'Connell et al., 2005; Targownik et al., 2008). Die Wirkung von Clopidogrel beispielsweise kann bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit während simultaner Einnahme von PPIs herabgesetzt sein (Ho et al., 2009; Siller-Matula et al., 2009). Es wird eine kompetitive Hemmung des Cytochrom P450 2C19 vermutet. Dieses Enzym wird im Körper für die Umwandlung der inaktiven zur aktiven, wirksamen Form von Clopidogrel benötigt, scheint aber durch die Protonenpumpeninhibitoren kompetitiv gehemmt zu werden. Dies kann zu Komplikationen bei der Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom führen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen den Schluss nahe, dass keine Korrelation zwischen brennenden Sensationen der Mundschleimhaut und gemessenen pH-Abfällen im Oropharynx besteht. Daher ist die Gabe von PPIs bei Patienten mit brennenden Empfindungen der Mundschleimhaut auch vor dem Hintergrund der möglichen Nebenwirkungen kritisch zu überdenken. Weitere Erkenntnisse zur Ätiopathogenese brennender Mundschleimhautempfindungen sind essenziell, um die Krankheit sinnvoll therapieren zu können.

### **6.3.2 Therapeutische Ansätze zur Therapie von brennenden Sensationen der Mundschleimhaut**

Patienten mit typischen Symptomen von idiopathischem Mundschleimhautbrennen, bei denen kein pathologischer extraösophagealer Reflux nachgewiesen werden konnte, wurden zunächst für 3 Monate mit Alpha-Liponsäure behandelt. Aufgrund des minimalen Nebenwirkungsprofils wird Alpha-Liponsäure gerne bei neuropathischen Schmerzen verabreicht und ist im Moment das Medikament, für welches die Wirksamkeit laut Schatton und Riechelmann bei primärem Zungenbrennen am besten belegt sein soll (Schatton and Riechelmann, 2007). Alpha-Liponsäure führte in einer Studie zu einer signifikanten Verminderung der Beschwerden bei brennenden Sensationen der Mundschleimhaut (Femiano, 2002), in einer anderen placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie aber ging der Effekt für Alpha-Liponsäure jedoch nicht über eine Placebowirkung hinaus (Cavalcanti and da Silveira, 2009). Eine weitere doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie untersuchte ebenfalls den Effekt von Alpha-Liponsäure (Carbone et al., 2009). Es wurden drei verschiedene Gruppen gebildet: zwei Testgruppen und eine Kontrollgruppe. Eine der Testgruppen bekam für 8 Wochen Alpha-Liponsäure (400mg), die andere Testgruppe Alpha-Liponsäure (400mg) plus Vitamine (Tiobec ®) und die Kontrollgruppe ein Placebo. Tiobec ®, das in fast allen Studien zu Alpha Liponsäure verwendet wurde, enthält ein Multivitamin-Komplex, sodass der beobachtete Nutzen durch die Vitamine anstatt durch Alpha-Liponsäure bedingt sein kann. Daher wurde eine Gruppe nur mit Alpha-Liponsäure behandelt, die andere Gruppe bekam eben dieses Mischpräparat. Die Symptome wurden anhand einer visuellen Analogskala (VAS) und dem „McGill Pain Questionnaire“ (MPQ) am Anfang und nach 2, 4, 8 und 16 Wochen evaluiert. Der McGill Pain Questionnaire ist ein Fragebogen für die klinische Algesimetrie. In diesem Fragebogen werden Fragen zur Lokalisation, zur Empfindung, zur Veränderung und zur Stärke des Schmerzes gestellt. Die Evaluation liefert sowohl qualitative als auch quantitative Angaben. Alle drei Gruppen gaben am Ende der Studie eine deutliche Reduktion ihrer Beschwerden an. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen beobachtet werden, weder in der positiven Antwortrate der Behandlung noch in der mittleren Latenzzeit des therapeutischen Effekts. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei der Behandlung ein ziemlich hoher Placeboeffekt eine Rolle spielt, sehr ähnlich wie bei Studien zu Patienten, die von atypischem fazialen Schmerzsyndrom betroffen sind. Sie konnten auch den Nutzen einer Therapie von brennenden Sensationen der Mundschleimhaut mit Alpha-Liponsäure nicht erkennen (Carbone et al., 2009).



Andere Ansätze sind zum Beispiel die empirische Gabe von Vitamin-B-Präparaten auch ohne Nachweis einer Mangelerkrankung (Lamey and Lewis, 1989), wovon Reiss und Reiss (Reiss and Reiss, 1999) abraten, da sie der Meinung sind, dass jede erfolglose Vorbehandlung das ohnehin schon schwierige Verhältnis zwischen Arzt und Patient verschlechtert. Eine Studie von Hugoson und Thorstensson (Hugoson and Thorstensson, 1991) konnte keine Wirksamkeit einer solchen Vitamingabe bei Patienten mit idiopathischem Brennen der Mundschleimhaut belegen.

Patienten mit diagnostiziertem idiopathischen Brennen der Mundschleimhaut, bei denen kein laryngopharyngealer Reflux gemessen werden konnte, wurde 600mg Alpha Liponsäure pro Tag für mindestens drei Monate verabreicht. Von diesen 11 Patienten empfanden sieben Patienten keinerlei Verbesserungen ihrer Symptome, vier hingegen verspürten eine Besserung unter Therapie.

Vermutlich beruht das Ansprechen der Therapie mit Alpha-Liponsäure aufgrund der oben genannten Studienergebnisse ebenfalls auf einem Placeboeffekt. Diese Annahme lässt sich durch die nicht zu vernachlässigende psychische Komponente der Erkrankung erklären. In einer Studie zu Patienten mit idiopathischem Mundschleimhautbrennen (Bergdahl et al., 1995) wurden die Patienten in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe nahm an einer kognitiven Verhaltenstherapie teil, die andere Gruppe diente als Kontrollgruppe. Die Intensität der Beschwerdesymptomatik, die anhand einer visuellen Analogskala eingeschätzt wurde, reduzierte sich signifikant unmittelbar nach Beendigung der kognitiven Therapie und war weiter reduziert in einer sechsmonatigen Verlaufskontrolle. Die Kontrollgruppe zeigte keinen Rückgang der Symptomatik. Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, dass bei Patienten mit idiopathischem Mundschleimhautbrennen die psychologische Komponente eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Eine weitere Studie untersuchte anhand einer Placeboanalgesie die Wirkung psychologischer Faktoren auf die Schmerzwahrnehmung (Eippert et al., 2009). Mit der funktionellen Magnetresonanztomografie des menschlichen Rückenmarks testeten sie die Hypothese, dass eine Placeboanalgesie in einer Reduktion der nozizeptiven Weiterverarbeitung im Rückenmark resultiert. Im Einklang mit Angaben zum Verhalten, die verminderte Schmerzreaktionen unter Placebothherapie zeigen, ist die schmerzverbundene Aktivität im Rückenmark unter Placebogabe reduziert. Diese Ergebnisse liefern einen direkten Beweis für die spinale Inhibition als ein Mechanismus der Analgesiewirkung unter Placebothherapie und betonen, dass psychologische Faktoren in den ersten Stufen der Schmerzverarbeitung im zentralen Nervensystem eine Rolle spielen können. Es liegt nahe, dass die Reduktion der Schmerzen bei Patienten mit brennenden Sensationen der Mund-

schleimhaut unter Alpha-Liponsäuretherapie auf demselben Wirkmechanismus auf zentraler Ebene beruht.

## **7 Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen laryngopharyngealem Reflux und brennenden Sensationen der Mundschleimhaut herzustellen. Hintergrund waren verschiedene Studien, die von einem zusätzlichen Säuregeschmack neben brennenden Sensationen der Mundschleimhaut bei Patienten mit einer Refluxerkrankung berichten (Campisi et al., 2008; Lehman et al., 2006; Zerbib and Stoll, 2010). Darüber hinaus stellten Arai et al. (Arai et al., 2010) eine Beziehung zwischen Salzsäure, einem Hauptbestandteil der Magensäure, und brennenden Mundschleimhautsensationen im Oropharynx von Mäusen über den TRPV-1 Rezeptor her.

Daher wird eine Verbindung zwischen einem oropharyngealen pH Abfall und brennenden Mundschleimhautsensationen diskutiert.

An der Studie nahmen 22 Patienten teil, bei denen in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilian-Universität München eine brennende Sensation der Mundschleimhaut diagnostiziert worden ist. Es wurde von allen Patienten eine Blutuntersuchung gemacht, zusätzlich wurden alle Patienten laryngoskopisch untersucht und sollten den RSI Fragebogen ausfüllen. Außerdem wurde zur Sicherung der Diagnose eines LPR noch eine 24h pH-Metrie durchgeführt, die als Goldstandard in der Diagnostik eines pathologischen Refluxes gilt (Richter, 2003; Richter, 2004). Zusätzlich sollten die Patienten während der pH-Metriemessung über einen Knopfdruck auf dem Restech-Recorder jedes Auftreten einer brennenden Sensation der Mundschleimhaut angeben. So konnte anhand der Daten evaluiert werden, ob es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer brennenden Sensation der Mundschleimhaut und einem oropharyngealen pH-Abfall gibt.

Trotz der kleinen Anzahl an Studienteilnehmern konnten wir die Hypothese widerlegen, dass LPR eine Ursache brennender Sensationen der Mundschleimhaut ist, da wir keine kausale Verbindung zwischen oropharyngealen pH Abfällen und dem Auftreten brennender Mundschleimhaut finden konnten. Der mittlere pH-Wert beim Auftreten einer brennenden Sensation der Mundschleimhaut lag bei fast neutralem pH-Wert. Außerdem konnten wir keinen einzigen pH Abfall innerhalb 5 Minuten vor bzw. 5 Minuten nach einem solchen Ereignis mes-

sen. Selbst bei Patienten mit LPR ließen sich keine korrelierenden Ereignisse (brennende Empfindung und pH Abfall im zeitnahen Zusammenhang) feststellen.

Zusätzlich untersuchten wir die Wirkung von Alpha-Liponsäure als eine Therapieoption bei idiopathischem Mundschleimhautbrennen. Unter Alpha-Liponsäuretherapie kam es zu keiner signifikanten Verbesserung der Symptome.

Um in Zukunft die Analyse der 24h pH-Metrie zu vereinfachen, sind Studien mit mehr Patienten nötig, um Normalwerte und pH Schwellenwerte für die Diagnose des LPR zu definieren.

Die Ursachen der Ätiopathogenese brennender Sensationen der Mundschleimhaut sind noch nicht ausreichend geklärt. Solange dies nicht der Fall ist, ist eine ursachenbezogene, effektive Therapie nicht möglich und es bedarf weiterer Forschung, um Patienten mit dieser Erkrankung helfen zu können.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Arai,T., Ohkuri,T., Yasumatsu,K., Kaga,T., and Ninomiya,Y. (2010). The role of transient receptor potential vanilloid-1 on neural responses to acids by the chorda tympani, glossopharyngeal and superior laryngeal nerves in mice. *Neuroscience* 165:1476-1489.
2. Astor,F.C., Hanft,K.L., and Ciocon,J.O. (1999). Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J* 78:476-479.
3. Bardow,A., Moe,D., Nyvad,B., and Nauntofte,B. (2000). The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO<sub>2</sub>. *Arch Oral Biol* 45:1-12.
4. Basker,R.M., Sturdee,D.W., and Davenport,J.C. (1978). Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. *Br Dent J* 145:9-16.
5. Belafsky,P.C., Postma,G.N., Amin,M.R., and Koufman,J.A. (2002a). Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 81:10-13.
6. Belafsky,P.C., Postma,G.N., and Koufman,J.A. (2001a). Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 111:979-981.
7. Belafsky,P.C., Postma,G.N., and Koufman,J.A. (2001b). The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 111:1313-1317.
8. Belafsky,P.C., Postma,G.N., and Koufman,J.A. (2002b). Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 16:274-277.
9. Bergdahl,B.J., Anneroth,G., and Anneroth,I. (1994). Clinical study of patients with burning mouth. *Scand J Dent Res* 102:299-305.
10. Bergdahl,J. and Anneroth,G. (1993). Burning mouth syndrome: literature review and model for research and management. *J Oral Pathol Med* 22:433-438.
11. Bergdahl,J., Anneroth,G., and Perris,H. (1995). Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med* 24:213-215.
12. Bergdahl,M. (2000). Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 28:59-66.
13. Bergdahl,M. and Bergdahl,J. (1999). Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 28:350-354.

14. Bessho,K., Okubo,Y., Hori,S., Murakami,K., and Iizuka,T. (1998). Effectiveness of kampo medicine (sai-boku-to) in treatment of patients with glossodynia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86:682-686.
15. Bove,M., Ruth,M., Cange,L., and Mansson,I. (2000). 24-H pharyngeal pH monitoring in healthy volunteers: a normative study. *Scand J Gastroenterol* 35:234-241.
16. Browning,S., Hislop,S., Scully,C., and Shirlaw,P. (1987). The association between burning mouth syndrome and psychosocial disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64:171-174.
17. Butt,G.M. (1991). Drug-induced xerostomia. *J Can Dent Assoc* 57:391-393.
18. Campisi,G., Lo,R.L., Di Liberto,C., Di Nicola,F., Butera,D., Vigneri,S., Compilato,D., Lo,M.L., and Di Fede,O. (2008). Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease. *J Dent* 36:268-271.
19. Carbone,M., Pentenero,M., Carrozzo,M., Ippolito,A., and Gandolfo,S. (2009). Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 13:492-496.
20. Cavalcanti,D.R. and da Silveira,F.R. (2009). Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome--a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med* 38:254-261.
21. Chheda,N.N., Seybt,M.W., Schade,R.R., and Postma,G.N. (2009). Normal values for pharyngeal pH monitoring. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 118:166-171.
22. Culhane,N.S. and Hodle,A.D. (2001). Burning mouth syndrome after taking clonazepam. *Ann Pharmacother* 35:874-876.
23. Danhauer,S.C., Miller,C.S., Rhodus,N.L., and Carlson,C.R. (2002). Impact of criteria-based diagnosis of burning mouth syndrome on treatment outcome. *J Orofac Pain* 16:305-311.
24. DelGaudio,J.M. (2005). Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115:946-957.
25. Di Fede,O., Di Liberto,C., Occhipinti,G., Vigneri,S., Lo,R.L., Fedele,S., Lo,M.L., and Campisi,G. (2008). Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study. *J Oral Pathol Med* 37:336-340.
26. Drage,L.A. and Rogers,R.S., III (1999). Clinical assessment and outcome in 70 patients with complaints of burning or sore mouth symptoms. *Mayo Clin Proc* 74:223-228.
27. Drage,L.A. and Rogers,R.S., III (2003). Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin* 21:135-145.
28. Eippert,F., Finsterbusch,J., Bingel,U., and Buchel,C. (2009). Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 326:404.

29. Epstein,J.B. and Marcoe,J.H. (1994). Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77:135-140.
30. Faccini,J.M. (1968). Oral manifestations of vitamin B12 deficiency. *Br J Oral Surg* 6:137-140.
31. Femiano,F. (2002). Burning mouth syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol* 51:405-409.
32. Fenoll-Palomares,C., Munoz Montagud,J.V., Sanchiz,V., Herreros,B., Hernandez,V., Minguez,M., and Benages,A. (2004). Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Rev Esp Enferm Dig* 96:773-783.
33. Gomez,F.M., Giralt,M.T., Sainz,B., Arrue,A., Prieto,M., and Garcia-Vallejo,P. (1999). A possible attenuation of stress-induced increases in striatal dopamine metabolism by the expression of non-functional masticatory activity in the rat. *Eur J Oral Sci* 107:461-467.
34. Gorsky,M., Silverman S Jr, and Chinn,H. (1987). Burning mouth syndrome: a review of 98 cases. *J Oral Med* 42:7-9.
35. Gorsky,M., Silverman S Jr, and Chinn,H. (1991). Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 72:192-195.
36. Grinspan,D., Fernandez,B.G., Allevato,M.A., and Stengel,F.M. (1995). Burning mouth syndrome. *Int J Dermatol* 34:483-487.
37. Grushka,M. (1987). Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63:30-36.
38. Grushka,M., Ching,V., and Epstein,J. (2006). Burning mouth syndrome. *Adv Otorhinolaryngol* 63:278-87.:278-287.
39. Grushka,M., Epstein,J., and Mott,A. (1998). An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86:557-561.
40. Grushka,M., Epstein,J.B., and Gorsky,M. (2002). Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician* 65:615-620.
41. Grushka,M., Epstein,J.B., and Gorsky,M. (2003). Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res Manag* 8:133-135.
42. Grushka,M. and Sessle,B.J. (1991). Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am* 35:171-184.
43. Hicks,D.M., Ours,T.M., Abelson,T.I., Vaezi,M.F., and Richter,J.E. (2002). The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 16:564-579.

44. Ho,P.M., Maddox,T.M., Wang,L., Fihn,S.D., Jesse,R.L., Peterson,E.D., and Rumsfeld,J.S. (2009). Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 301:937-944.
45. Hogan,W.J. and Shaker,R. (2001). Medical treatment of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 111 Suppl 8A:197S-201S.:197S-201S.
46. Hugoson,A. and Thorstensson,B. (1991). Vitamin B status and response to replacement therapy in patients with burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 49:367-375.
47. Issing,W.J., Karkos,P.D., Perreas,K., Folwaczny,C., and Reichel,O. (2004). Dual-probe 24-hour ambulatory pH monitoring for diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 118:845-848.
48. Jaaskelainen,S.K., Forssell,H., and Tenovuo,O. (1997). Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain* 73:455-460.
49. Johnson,L.F. and Demeester,T.R. (1974). Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 62:325-332.
50. Johnston,N., Knight,J., Dettmar,P.W., Lively,M.O., and Koufman,J. (2004). Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 114:2129-2134.
51. Just,T., Steiner,S., and Pau,H.W. (2009). Oral pain perception and taste in Burning Mouth Syndrome. *J Oral Pathol Med*.
52. Kahrilas,P.J. and Quigley,E.M. (1996). Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 110:1982-1996.
53. Kleinegger,C.L. and Krolls,S.O. (1996). Severe pernicious anemia presenting with burning mouth symptoms. *Miss Dent Assoc J* 52:12-14.
54. Knight,J., Lively,M.O., Johnston,N., Dettmar,P.W., and Koufman,J.A. (2005). Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 115:1473-1478.
55. Koufman,J.A. (1991). The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 101:1-78.
56. Koufman,J.A., Aviv,J.E., Casiano,R.R., and Shaw,G.Y. (2002). Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127:32-35.

57. Kydd,W.L. and Daly,C. (1985). Duration of nocturnal tooth contacts during bruxing. *J Prosthet Dent* 53:717-721.
58. Lamey,P.J., Hammond,A., Allam,B.F., and McIntosh,W.B. (1986). Vitamin status of patients with burning mouth syndrome and the response to replacement therapy. *Br Dent J* 160:81-84.
59. Lamey,P.J. and Lamb,A.B. (1988). Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296:1243-1246.
60. Lamey,P.J., Lamb,A.B., Hughes,A., Milligan,K.A., and Forsyth,A. (1994). Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects. *J Oral Pathol Med* 23:216-219.
61. Lamey,P.J. and Lewis,M.A. (1989). Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J* 167:197-200.
62. Lavigne,G.J., Khoury,S., Abe,S., Yamaguchi,T., and Raphael,K. (2008). Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *J Oral Rehabil* 35:476-494.
63. Lehman,J.S., Bruce,A.J., and Rogers,R.S. (2006). Atrophic glossitis from vitamin B12 deficiency: a case misdiagnosed as burning mouth disorder. *J Periodontol* 77:2090-2092.
64. Lynn,B. (1990). Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. *Pain* 41:61-69.
65. Maier,H. and Tisch,M. (2003). [Mouth dryness and burning sensation of the oral mucosa: causes and possibilities for treatment]. *HNO* 51:739-747.
66. Main,D.M. and Basker,R.M. (1983). Patients complaining of a burning mouth. Further experience in clinical assessment and management. *Br Dent J* 154:206-211.
67. Maina,G., Vitalucci,A., Gandolfo,S., and Bogetto,F. (2002). Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry* 63:38-43.
68. Maltzman-Tseikhin,A., Moricca,P., and Niv,D. (2007). Burning mouth syndrome: will better understanding yield better management? *Pain Pract* 7:151-162.
69. Maragou,P. and Ivanyi,L. (1991). Serum zinc levels in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71:447-450.
70. Maresky,L.S., van der,B.P., and Gird,I. (1993). Burning mouth syndrome. Evaluation of multiple variables among 85 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:303-307.
71. Milstein,C.F., Charbel,S., Hicks,D.M., Abelson,T.I., Richter,J.E., and Vaezi,M.F. (2005). Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope* 115:2256-2261.



72. Mott,A.E., Grushka,M., and Sessle,B.J. (1993). Diagnosis and management of taste disorders and burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am* 37:33-71.
73. Muzyka,B.C. and De Rossi,S.S. (1999). A review of burning mouth syndrome. *Cutis* 64:29-35.
74. Noordzij,J.P., Khidr,A., Evans,B.A., Desper,E., Mittal,R.K., Reibel,J.F., and Levine,P.A. (2001). Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 111:2147-2151.
75. O'Connell,M.B., Madden,D.M., Murray,A.M., Heaney,R.P., and Kerzner,L.J. (2005). Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 118:778-781.
76. Okeson,J.P., Phillips,B.A., Berry,D.T., and Baldwin,R.M. (1994). Nocturnal bruxing events: a report of normative data and cardiovascular response. *J Oral Rehabil* 21:623-630.
77. Paterson,A.J., Lamb,A.B., Clifford,T.J., and Lamey,P.J. (1995). Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and parafunctional habits. *J Oral Pathol Med* 24:289-292.
78. Pinto,A., Stoopler,E.T., DeRossi,S.S., Sollecito,T.P., and Popovic,R. (2003). Burning mouth syndrome: a guide for the general practitioner. *Gen Dent* 51:458-461.
79. Piper,D.W. and Fenton,B.H. (1965). pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut* 6:506-508.
80. Pokupec-Gruden,J.S., Cekic-Arambasin,A., and Gruden,V. (2000). Psychogenic factors in the aetiology of stomatopyrosis. *Coll Antropol* 24 Suppl 1:119-26.:119-126.
81. Postma,G.N., Belafsky,P.C., Aviv,J.E., and Koufman,J.A. (2002). Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear Nose Throat J* 81:14-18.
82. Powitzky,E.S., Khaitan,L., Garrett,C.G., Richards,W.O., and Courey,M. (2003). Symptoms, quality of life, videolaryngoscopy, and twenty-four-hour triple-probe pH monitoring in patients with typical and extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112:859-865.
83. Reichel,O. and Issing,W.J. (2008). Impact of different pH thresholds for 24-hour dual probe pH monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 122:485-489.
84. Reiss,M., Knecht,M., and Reiss,G. (2000). [Burning mouth syndrome]. *Med Monatsschr Pharm* 23:157-159.
85. Reiss,M. and Reiss,G. (1999). [Some aspects of glossodynia]. *Schweiz Med Wochenschr* 129:1461-1466.
86. Richter,J.E. (1997). Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis* 8:75-89.

87. Richter,J.E. (2003). Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 326:300-308.
88. Richter,J.E. (2004). Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastro-esophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:837-845.
89. Rojo,L., Silvestre,F.J., Bagan,J.V., and De Vicente,T. (1993). Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:308-311.
90. Rojo,L., Silvestre,F.J., Bagan,J.V., and De Vicente,T. (1994). Prevalence of psychopathology in burning mouth syndrome. A comparative study among patients with and without psychiatric disorders and controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78:312-316.
91. Scala,A., Checchi,L., Montevercchi,M., Marini,I., and Giamberardino,M.A. (2003). Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 14:275-291.
92. Schatton,R. and Riechelmann,H. (2007). [Burning mouth syndrome]. *Laryngorhinootologie* 86:454-460.
93. Schwenzer, N. and Ehrenfeld, M. *Spezielle Chirurgie*. 2, 116. 2002.
94. Ship,J.A., Grushka,M., Lipton,J.A., Mott,A.E., Sessle,B.J., and Dionne,R.A. (1995). Burning mouth syndrome: an update. *J Am Dent Assoc* 126:842-853.
95. Siller-Matula,J.M., Spiel,A.O., Lang,I.M., Kreiner,G., Christ,G., and Jilma,B. (2009). Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 157:148-5.
96. Suarez,P. and Clark,G.T. (2006). Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods. *J Calif Dent Assoc* 34:611-622.
97. Sun,G., Muddana,S., Slaughter,J.C., Casey,S., Hill,E., Farrokhi,F., Garrett,C.G., and Vaezi,M.F. (2009). A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values. *Laryngoscope* 119:1639-1643.
98. Svensson,P. and Kaaber,S. (1995). General health factors and denture function in patients with burning mouth syndrome and matched control subjects. *J Oral Rehabil* 22:887-895.
99. Tammiala-Salonen,T. and Soderling,E. (1993). Protein composition, adhesion, and agglutination properties of saliva in burning mouth syndrome. *Scand J Dent Res* 101:215-218.
100. Targownik,L.E., Lix,L.M., Metge,C.J., Prior,H.J., Leung,S., and Leslie,W.D. (2008). Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 179:319-326.

101. Tasker,A., Dettmar,P.W., Panetti,M., Koufman,J.A., Birchall,P., and Pearson,J.P. (2002). Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope* 112:1930-1934.
102. Tourne,L.P. and Friction,J.R. (1992). Burning mouth syndrome. Critical review and proposed clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74:158-167.
103. TUTTLE,S.G., RUFIN,F., and BETTARELLO,A. (1961). The physiology of heartburn. *Ann Intern Med* 55:292-300.:292-300.
104. Vaezi,M.F. (2008). Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 10:271-277.
105. Vaezi,M.F., Hicks,D.M., Abelson,T.I., and Richter,J.E. (2003). Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1:333-344.
106. Vincent,D.A., Jr., Garrett,J.D., Radionoff,S.L., Reussner,L.A., and Stasney,C.R. (2000). The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice* 14:247-254.
107. Vucicevic-Boras,V., Topic,B., Cekic-Arambasin,A., Zadro,R., and Stavljenic-Rukavina,A. (2001). Lack of association between burning mouth syndrome and hematinic deficiencies. *Eur J Med Res* 6:409-412.
108. Waldfahrer, F. Mundschleimhaut- und Zungenbrennen; Funktionsstörungen und funktionelle Störungen. 24, 23-37. 2005. Springer Berlin Heidelberg.
109. Wardrop,R.W., Hailes,J., Burger,H., and Reade,P.C. (1989). Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 67:535-540.
110. Wiener,G.J., Tsukashima,R., Kelly,C., Wolf,E., Schmeltzer,M., Bankert,C., Fisk,L., and Vaezi,M. (2009). Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice* 23:498-504.
111. Witt,E. and Palla,S. (2002). [Burning mouth]. *Schmerz* 16:389-394.
112. Woda,A., Navez,M.L., Picard,P., Gremeau,C., and Pichard-Leandri,E. (1998). A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain* 12:272-278.
113. Woda,A. and Pionchon,P. (2000). A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiologic features. *J Orofac Pain* 14:196-212.
114. Woo,P., Noordzij,P., and Ross,J.A. (1996). Association of esophageal reflux and globus symptom: comparison of laryngoscopy and 24-hour pH manometry. *Otolaryngol Head Neck Surg* 115:502-507.
115. Zakrzewska,J.M. (1995). The burning mouth syndrome remains an enigma. *Pain* 62:253-257.

116. Zakrzewska,J.M., Forssell,H., and Glenny,A.M. (2005). Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. Cochrane Database Syst RevCD002779.
117. Zegarelli,D.J. (1984). Burning mouth: an analysis of 57 patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 58:34-38.
118. Zerbib,F. and Stoll,D. (2010). Management of laryngopharyngeal reflux: an unmet medical need. Neurogastroenterology & Motility 22:109-112.

## 9 Veröffentlichte Teilaspekte der Arbeit

Sven Becker, **Christine Schmidt**, Alexander Berghaus, Uta Tschiesner, Berhard Olzowy, Oliver Reichel (2010). Does laryngopharyngeal reflux cause intraoral burning sensations? A preliminary study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 268(9), 1375-1381. 1-9-2011.

## 10 Abschließende Bemerkung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus) in der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. med. K. Stelter durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. A. Berghaus als Direktor der Klinik dafür, dass ich meine Doktorarbeit in der Abteilung der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikum Großhadern machen durfte.

Herrn PD Dr. med. K. Stelter für die Aufnahme als Doktorandin, die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und für das in mich gesetzte Vertrauen.

Herrn Dr. med. Sven Becker, der mich immer unterstützt hat, ein unermessliches Engagement gezeigt hat, dem ich jederzeit Löcher in den Bauch fragen durfte und der mir immer weitergeholfen hat! Dank seines fachlichen Wissens und seiner unglaublich offenen menschlichen Art war das Zusammenarbeiten mit ihm eine Bereicherung für mich. Ich danke ihm von ganzem Herzen für die super Betreuung!

Herrn PD Dr. med. O. Reichel für die Bereitstellung der Fotos und die Einweisung in das Thema.

Außerdem danke ich der Firma Restech® für die Bereitstellung der Messsonde sowie der Software DataViewLite®, ohne diese die Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für das freundliche Überlassen der Bilder!

## **Eidesstattliche Versicherung**

Schmidt, Christine

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Laryngopharyngealer Reflux- eine Ursache für brennende Sensationen der Mundschleimhaut?

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift